

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тобримед 0,3% капки за очи, разтвор  
Tobrimed 0,3% eye drops, solution

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър от разтвора съдържа 3 mg тобрамицин (*tobramycin*).

### Помощно вещество с известно действие

Един милилитър от разтвора съдържа 0,10 mg бензалкониев хлорид.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Безцветен или светложълт разтвор практически свободен от частици

## 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 юноши, 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

Тобримед 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. 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.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20213325
Разрешение №	BG/MA/MP-56620
Одобрение №	15.11.2021



#### *Чернодробно и бъбречно увреждане*

Не са провеждани проучвания с Тобримед капки за очи при пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания. 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 окото 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 10–15 минути между прилаганията на различните лекарствени продукти. 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 окото тобрамицин, да бъдат чувствителни и към други локално и/или системно прилагани аминогликозиди.

Ако Тобримед се прилага едновременно със системен аминогликозиден антибиотик, трябва да се внимава за проследяване на общата серумна концентрация. (Вижте раздел 4.8).



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 Тобримед капки за очи със системно прилагани аминогликозиди.

Трябва да се обърне внимание при предписване на Тобримед 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 Тобримед капки за очи, може да доведе до свръхрастез 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. Тобримед 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 с меки контактни лещи. В случай, че на пациентите е позволено да носят контактни лещи те трябва да бъдат инструктирани да отстраняват контактните лещи преди приложението на Тобримед 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.

Едновременната или последователна употреба на аминогликозид (Тобримед) и други перорални, системни или локални лекарства с невротоксичен, ототоксичен или нефротоксичен ефект може да предизвика повишена токсичност, трябва да се избягва, когато е възможно.

Локалните кортикостероиди, които се използват в комбинация с Тобримед, могат да маскират клиничните признаци на бактериални, гъбични или вирусни инфекции и могат да потиснат реакциите на свръхчувствителност.

#### **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 Тобримед 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).

Тобримед капки за очи трябва да се използват по време на бременност, само ако е наистина необходимо.

Поради тази причина Тобримед капки за очи трябва да се използват в ситуации, когато този продукт е категорично необходим.

#### 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 Тобримед 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 Тобримед капки за очи върху фертилитета при мъже и жени.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тобримед 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 Тобримед капки за очи и са класифицирани в съответствие със следната конвенция: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>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 конюнктивита, оток на клепача, болка в окото, сухата 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 аминокликозиди за локално приложение (вж. точка 4.4).

В случаите, когато се прилага едновременно със системни аминокликозидни антибиотици, трябва да се внимава за проследяване на общата серумна концентрация. (Вижте раздел 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:

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



## 4.9 Преодоляване

Локалното преодоляване на Тобримед 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 преодоляване в окото на този продукт или при случайно поглъщане на съдържанието на бутилката. Клинично забележимите признаци и симптоми от преодоляване на Тобримед 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  
АТСкод: S01AA12

#### 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 продукцията на инактивирани ензими може да бъде пренесена по бактериалните хромозоми или плазмидите. Може да настъпи кръстосана резистентност към други аминогликозиди.

#### *Гранични стойности*

Граничните стойности *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 < 2 mg/l, R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S < 4 mg/l, R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S < 4 mg/l, R > 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	S < 2 mg/l, R > 4 mg/l
Гранични стойности, които не са свързани с вида	S < 2 mg/l, R > 4 mg/l



## Клинична ефикасност и безопасност

Долуизброената информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицина в Тобримед 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 - MSS A)

*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 liquefaciens*





**ЩАМОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ**

Acinetobacter baumannii  
Bacillus cereus  
Bacillus thuringiensis  
Kocuria rhizophila  
Staphylococcus aureus (methicillin резистентни - MRS A)  
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.

**Клинична ефикасност и безопасност**

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, 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 конюнктивита. 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  $527 \pm 428$  микрограма/ml тобрамицин в сълзите при хора след еднократна доза. Концентрацията върху очната повърхност като цяло надвишава MIC на повечето резистентни шамове (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 Тобримед. 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



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 MIC или минималната бактерицидна концентрация (MBC).

#### *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. Тобрамицин 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.

Профилът на системна токсичност на тобрамицин е добре оценен. Системната експозиция на тобрамицин, който се използва за локално очно приложение, може да бъде свързана с нефротоксичността и ототоксичността.

#### *Мутагенност*

Проучванията *in vitro* и *in vivo*, проведени с тобрамицин, не разкриват мутагенен потенциал.

#### *Тератогенност*

Съобщава се, че системното приложение на тобрамицин във високи дози по време на органогенезата води до бъбречна токсичност при плода и ототоксичност при проучвания, проведени при бременни животни. Други проучвания, проведени с прилагането на тобрамицин при мишки и зайци при 100 mg/kg парентерални дози дневно (над 400 пъти максималната клинична доза), не са дали доказателства за повлияване на фертилитета или увреждане на плода.

Тобримед трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза е по-голяма от потенциалния риск за плода.

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенния потенциал на тобрамицин.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Тилоксапол  
Борна киселина  
Натриев сулфат, безводен  
Натриев хлорид  
Бензалкониев хлорид  
Натриев хидроксид  
Сярна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

Преди отваряне: 3 години.

Да се използва в рамките на 4 седмици след първото отваряне на опаковката.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бяла непрозрачна LDPE бутилка от 5 ml с бял LDPE апликатор-капкомер, затворена с LDPE капачка на винт с HDPE защитен пръстен.  
Бутилката е поставена в картонена кутия, с листовка за пациента.

### **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**

Ворлд Медисине Европа ЕООД  
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3  
1700 София  
България



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. №

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

Дата на първо разрешаване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2021

