

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9700413
Разрешение №	B6/MMP/53082
	20. 01. 2021
Проверено на	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тобрин 0,3 % капки за очи, разтвор
Tobrin 0,3 % eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 1 ml от развора съдържа тобрамицин сулфат (*tobramycin sulfate*) 4,58 mg, екв. на тобрамицин 3,0 mg.

Помощно вещество с известно действие: 1 ml от развора съдържа 0,1 mg бензалкониев хлорид. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.
Бистър, безцветен 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 на 1 и повече години.

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 бактериалния отговор към лечението.

Обичайната продължителност на лечението е 7-10 дни.

Педиатрична популация

Тобрамицин очни капки може да се използва при деца на 1 и повече години в същата дозировка както при възрастни.

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

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 2 месеца не са установени и няма налични данни.

Употреба при пациенти с чернодробни и бъбречни нарушения



Не са провеждани проучвания с тобрамицин капки за очи при пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания. Поради ниската системна абсорбция на тобрамицин след локално приложение, не е необходима специална дозировка.

Начин на приложение

Само за очно приложение

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 5 минути между отделните приложения.

За да се избегне евентуална контаминация на апликатора-капкомер и разтвора се препоръчва да не се докосват клепачите, заобикалящата ги повърхност или други повърхности с върха на апликатора-капкомер. Бутилката трябва да се затваря веднага след употреба и да се съхранява плътно затворена, когато не се използва.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Локалното приложение на аминогликозиди може да предизвика реакция на свръхчувствителност 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. В случай на такава реакция, употребата на лекарствения продукт трябва да се преустанови.

Възможно е развитие на кръстосана свръхчувствителност с други аминогликозиди, поради което трябва да се има предвид възможността пациентите, чувствителни към локално приложение в окото 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 тобрамицин капки за очи със системно прилагани аминогликозиди.

Трябва да се обърне внимание при предписване на тобрамицин 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 тобрамицин капки за очи може да доведе до свръхрастеж на резистентни микроорганизми, включително и гъбички. В случай на суперинфекция трябва да се назначи подходяща терапия.

Не се препоръчва носенето на контактни лещи по време на лечение на очна инфекция. Продуктът съдържа бензалкониев хлорид като помощно вещество, който може да причини дразнене на очите и е известно, че обезцветява меките контактни лещи. Трябва да се избягва контакта на лекарството с меки контактни лещи. Контактните лещи трябва да се поставят преди прилагане на очните капки и могат да се поставят отново след 15 минути.



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 взаимодействия 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 човека, която може да се получи от тобрамицин капки за очи, поради което се приема, че има ограничено клинично значение. Не е установено тобрамицин да предизвиква тератогенност при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Тобрамицин капки за очи не трябва да се използват по време на бременност, освен при категорична необходимост, напр. когато ползата за майката надвишава риска за плода.

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 след локално очно приложение на продукта да може да се открие количество тобрамицин в кърмата или то да доведе до клинични ефекти при кърмачето. Въпреки това, рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се преустанови/да не се пристъпва към терапия с тобрамицин капки за очи, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата за майката от лечението.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

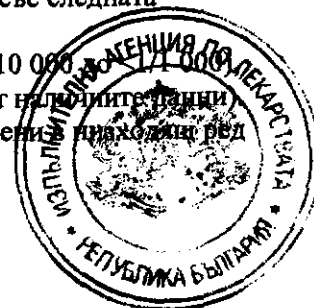
Все пак, както при всички очни продукти, могат да се появят временно замъглено зрение или други нарушения на зрението, които да повлияят на способността за шофиране или работа с машини. Ако се появи замъглено зрение, пациентът трябва да изчака, докато зрението му се проясни преди да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

По време на клинични проучвания, най-често съобщаваните нежелани лекарствени 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 тобрамицин капки 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 $<1/1\ 000$); много редки ($<1/10\ 000$) и с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в нараждащ ред по отношение на тяхната сериозност.



MedDRA Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на очите	Чести	Очен дискомфорт, очна хиперемия
	Нечести	Кератит, корнеална абразия, нарушение на зрението, замъглено зрение, еритема на клепача, конюнктивален едем, оток на клепача, болка в окото, сухота в окото, очна секреция, очен пруритус, повишено слъзоотделяне
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Уртикария, дерматит, мадароза, левкодерма, пруритус, суха кожа

Допълнителни нежелани реакции, установени след пост-маркетингови проучвания:

MedDRA Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Неизвестна честота	Анафилактични реакции
Нарушения на очите	Неизвестна честота	Очна алергия, дразнене на очите, пруритус на клепачите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Неизвестна честота	Синдром на Стивънс-Джонсън, 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



При локално предозиране, Тобрин капки за очи може да се отстрани от окото (очите) чрез промиване с хладка вода.

Вземайки предвид характеристиките на този лекарствен продукт, не се очакват сериозни токсични реакции при предозирането му след поставяне в окото или при случайно поглъщане. Клиничните прояви на предозиране могат да наподобяват нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при някои пациенти – точковиден кератит, еритема, повишено слъзоотделяне, оток и сърбеж на клепача.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, ангинафекциозни средства, антибиотици АТС код: 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 синтезата на нови белтъци от рибозомите.

Механизъм на резистентност

Резистентостта 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.

Граници на тествана чувствителност

Граничните стойности и *in vitro* спектърът, 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-високи концентрации са получени локално и локалните физични/химични условия могат да повлияят активността на продукта на мястото на приложение.

Според Европейската комисия по изпитване на антимикробната активност (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 ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l |
| • Несвързани с вида | S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l |

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

По-долу изброената информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицин, приложен като капки за очи. Бактериални шамове, които са били идентифицирани при външни очни инфекции, като такива установени при конюнктивит, са представени тук.

Разпространението на придобитата резистентност за определени видове може да варира географски и във времето, поради което е желателно да има информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Може да се потърси експертна становище, 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 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 А, 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
Moraxella catarrhalis
Moraxella lacunata
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Някои видове *Neisseria*
Proteus mirabilis
Повечето *Proteus vulgaris* щамове
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

ЩАМОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТИТА 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 клинични проучвания са представени в точка 4.8.

Педиатрична популация

Данните от над 600 педиатрични пациенти (между 1 година и 18 години) са били включени в проведени 10 клинични проучвания с използване на тобрамицин капки или маз за очи за лечение на бактериален конюнктивити, блефарити, или блефароконюнктивити. Като цяло, профилът на безопасност при педиатричните пациенти е сравним с този при възрастни пациенти. Поради липса на данни не могат да се направят препоръки за дозировката при деца под 1 годишна възраст.

Популация 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 µg/ml във вътреочната течност се достига след 2 часа, последвано 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 µg/ml тобрамицин в сълзите при хора след еднократна доза. Концентрацията върху очната повърхност като цяло надвишава MIC на повечето резистентни щамове (MICs > 64 µg/ml).

Разпределение

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

Биотрансформация

Тобрамицин се отделя с урината основно като непроменено лекарство.

Елиминиране

Тобрамицин се отделя бързо и екстензивно с урината чрез гломерулна филтрация, основно като непроменено лекарство. Системният клирънс е 1,43 ± 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 тобрамицин капки за очи. Публикуваните проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че тобрамицин проявява Упължен



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 MIC или минималната бактерицидна концентрация (MBC).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не е проучвана фармакокинетиката на тобрамицин в капки за очи при 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 карциногенността 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

Бензалкониев хлорид
Калиев дихидроген фосфат
Двунатриев фосфат додекахидрат
Натриев хлорид
Хидроксиетилцелулоза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

Срок на годност след първо отваряне – 28 дни при температура под 25°C!

6.4 Специални условия на съхранение



При температура под 25°C.
Да се съхранява в плътно затворена бутилка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели бутилки от полиетилен с ниска плътност (LDPE) с обем 5 ml, снабдени с апликатор-капкомер и затварящи се с капачка на винт със защитен пръстен, тип "tamper-proof".
Една бутилка в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
бул. "Априлско въстание" 68, офис 201
7200 Разград, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 9700413

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

Дата на първо разрешаване: 18.08.1997 г.
Дата на последно подновяване: 16.09.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

