

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един 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 инфекции, обичайната доза е 1 или 2 капки в конюнктивалния сак на засегнатото око(очи) на всеки четири часа.

При тежки инфекции, обичайната доза е 1 или 2 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.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ТОБРЕКС капки за очи при пациенти с чернодробно увреждане не са установени.

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на ТОБРЕКС капки за очи при пациенти с бъбречно увреждане не са установени.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9600004
Разрешение №	67088 / 12-11-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



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.

Старческа възраст

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

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, трябва да се отстрани преди да се използва продукта.

Препоръчва се или назолакримална оклузия, или внимателно затваряне на клепача(ите) след приложение. Това може да намали системната абсорбция на лекарствени продукти за очно приложение и да доведе до намаляване на системните нежелани реакции.

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

За да се избегне замърсяване, върхът на апликатора-капкомер не трябва да се докосва до никакви повърхности. Също така, върхът на апликатора-капкомер не трябва да влиза в контакт с окото, тъй като това може да причини нараняване на окото.

4.3 Противопоказания

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

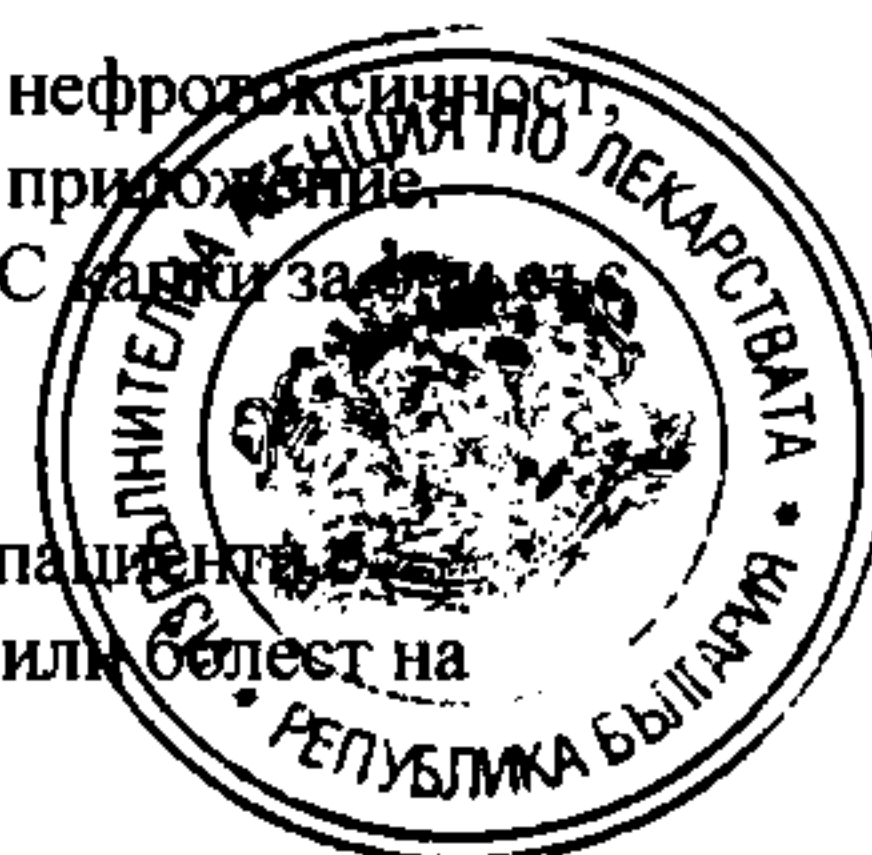
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чувствителност към локално прилагани аминокликозиди 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 аминокликозиди, 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 аминокликозиди.

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

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 невромускулната 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.

Бензалкониев хлорид

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 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 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 адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени, за да се даде информация за възможните рискове, свързани с използването на продукта (вж. точка 5.3). ТОБРЕКС капки за очи трябва да се използват по време на бременност, само ако е наистина необходимо.

Проучвания с тобрамицин върху репродуктивността при плъхове и зайци не показват доказателства за увреждане на плода след подкожно приложение на дози, надвишаващи повече от 45-пъти максималната препоръчвана доза за човек от 0,288 mg/kg дневно, базирана на площта на телесната повърхност (body surface area, BSA) (вж. точка 5.3 - Данни при животни).

Въз основа на данни от свързано проучване случай-контрола е направено заключение, че рискът от глухота при деца, родени от майки, които по време на бременността са получавали гентамицин, неомицин и други аминогликозидни антибиотици, не може да се изключи, но степента му е оценена като малка. Ототоксичност, за която е известно че възниква след терапия с тобрамицин не е докладвана като ефект при вътреутробна експозиция. Въпреки това, токсичният ефект върху осмия черепно-мозъчен нерв на плода е добре известен след експозиция на други аминогликозиди, което е възможно евентуално да възникне и при тобрамицин.

Кърмене

Не е известно дали тобрамицин преминава в майчиното мляко след локално очно приложение. Има ограничени публикувани данни при кърмещи жени, които показват, че тобрамицин се отделя в кърмата след интрамускулно 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

Няма данни относно ефекта от локално очно приложение на ТОБРЕКС капки за очи върху фертилитета при мъже и жени. Тобрамицин не води до увреждане на фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

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 на 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.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания са изброени съгласно MedDRA по системо-органи класове. Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение, съответната категория честота за всяка нежелана лекарствена реакция се базира на следната конвенция (CIOMS III): 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 ($< 1/10\,000$).

Системо-органи 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, оток на клепача, еритема на клепача, оток на конюнктивата, сухота в окото, увеличено слъзоотделяне, болка в окото, очен пруритус, очна секреция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Нечести</i> : уртикария, дерматит, мадароза, левкодерма, пруритус, суха кожа

Нежелани лекарствени реакции от спонтанни съобщения и случаи, описани в литературата (с неизвестна честота)

Следващите нежелани лекарствени реакции произхождат от спонтанни съобщения по време на постмаркетинговия опит с ТОБРЕКС капки за очи и случаи, описани в литературата. Тъй като тези реакции са докладвани доброволно от популация с неопределена големина, не е възможно достоверно да се оцени тяхната честота, поради което тя се категоризира като неизвестна.

Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системо-органи класове. Във всеки системо-органи клас, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органи 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 топла 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; антиинфекциозни; антибиотици

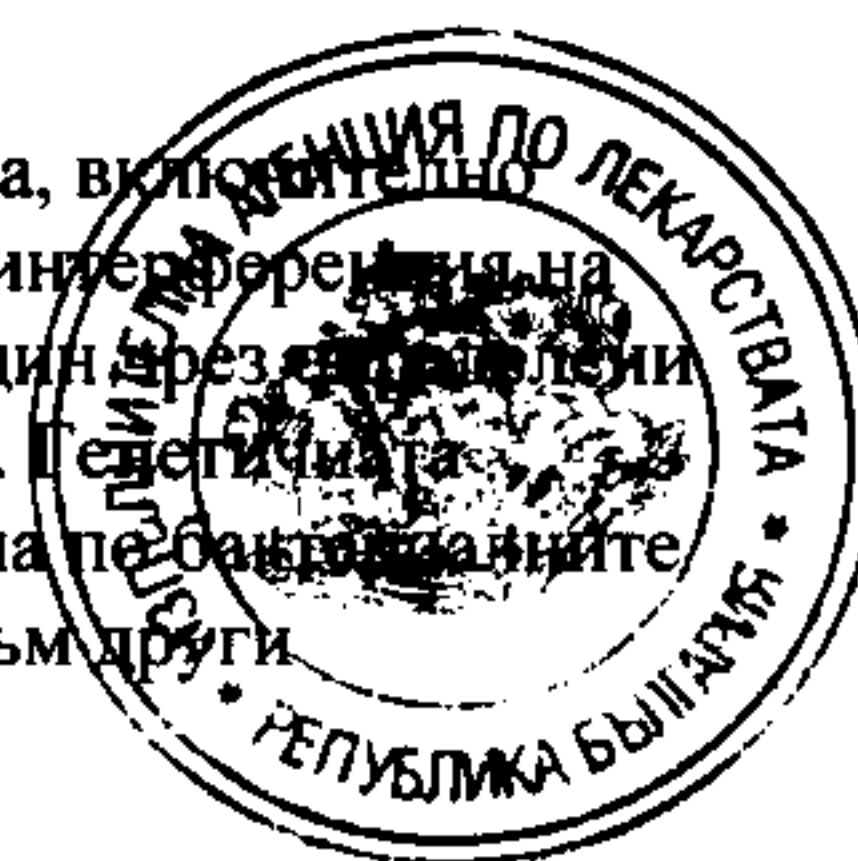
АТС код: S01A A12

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 ензимни 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:

- *Enterobacteriaceae* $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.* $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter spp.* $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus spp.* $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- 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*

Антибактериална активност срещу други аналогични патогени

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*

Резистентни по своята същност организми

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.

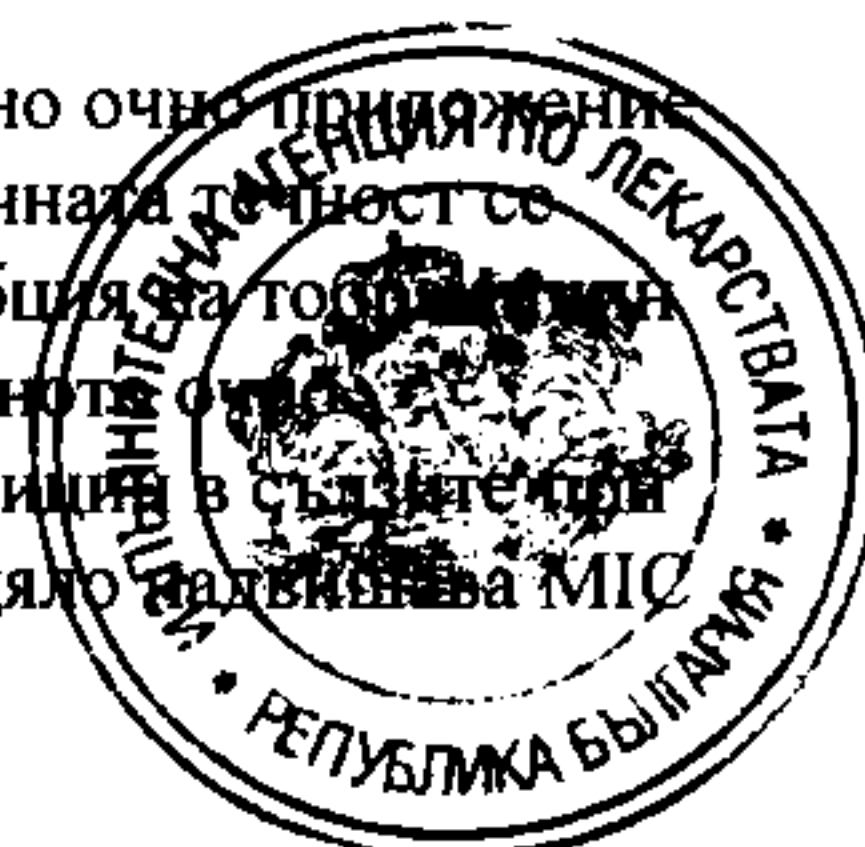
Педиатрична популация

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.

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 слъзните пътища 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 MIC или минималната бактерицидна концентрация (MBC).

Специални популации

Педиатрична популация

Аминогликозидите, включително тобрамицин, се използват често при деца, бебета 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.

Пациенти в старческа възраст (на и над 65 години)

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

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на тобрамицин в капки за очи не е проучвана в тази пациентска популация.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на тобрамицин в капки за очи не е проучвана в тази пациентска популация.

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. За информация относно проучванията за токсичност за развитието вижте т. 4.6.



Данни при животни

В проучвания на ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци, на бременните животни е прилаган подкожно тобрамицин през периода на органогенезата в дози до 100 и съответно до 40 mg/kg дневно. Ембрио-фетална токсичност не е възникнала при нито един от видовете при максималната тествана доза, съответстваща на 56 и съответно 45 пъти максималната препоръчвана доза при човек, базирана на BSA.

В проучвания на пери- и постнаталното развитие при плъхове, подкожното приложение на до 100 mg/kg дневно тобрамицин през ранна бременност и в периода на кърмене, не се е отразило негативно на индекса за фертилитет, индекса за гестационна преживяемост, броя на животните в котилото, разпределението между половете, индекса за оцеляване на потомството постпартум или на теглото на потомството. Съотношението на най-високата тествана доза към максималната препоръчвана доза при човек е 56 въз основа на BSA.

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 Вид и съдържание на 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 и работа

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 Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-0456/20.08.2007
Рег. № 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

