

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBREXAN, 3 mg/ml krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml kropli do oczu zawiera 3 mg tobramycyny (*Tobramycinum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: bromek benzododecyniowy (BDAB).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zewnętrznych zakażeń oka i jego przydatków u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku lub powyżej, wywołanych przez bakterie wrażliwe na tobramycynę (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Do stosowania do oka

Krople do oczu Tobrexan należy podawać po jednej kropli do worka spojówkowego dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 7±1 dni. W przypadku zakażeń o ciężkim przebiegu: pierwszego dnia cztery zakropienia w ciągu dnia. Później zakraplać do każdego oka po jednej kropli dwa razy w ciągu dnia aż do zakończenia okresu leczenia trwającego 7±1 dni.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tobrexan krople do oczu może być stosowany u dzieci w wieku od 1 roku i starszych w takich samych dawkach jak u dorosłych. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tobrexan u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Nie ma dostępnych danych.

Stosowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Tobrexan u osób z zaburzeniami wątroby i nerek nie zostały ustalone.

Stosowanie tobramycyny do oczu powoduje bardzo małe działanie ogólnoustrojowe. W przypadku jednoczesnego ogólnoustrojowego leczenia antybiotykami aminoglikozydowymi, w celu zapewnienia

właściwego poziomu terapeutycznego, należy zwrócić uwagę na monitorowanie całkowitego stężenia antybiotyku w surowicy.

Sposób podawania

Aby zapobiec zakażeniu końcówki kroplomierza i zawiesziny zawartej w butelce, należy zachować ostrożność, by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic oka lub innych powierzchni. Jeśli po zdjęciu nakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy go wyrzucić przed zastosowaniem leku.

Po wkropleniu produktu zaleca się delikatnie zamknąć powiekę i ucisnąć przewód nosowo-lzowy. Może to zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie leku podanego do oka i przyczynić się do zmniejszenia jego ogólnych działań niepożądanych.

Butelkę należy dokładnie zakręcać, kiedy nie jest używana.

W przypadku jednoczesnego leczenia innymi miejscowo działającymi lekami okulistycznymi należy zachować przerwę przynajmniej 5 minut pomiędzy podaniem kolejnych produktów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tylko do miejscowego stosowania do oczu. Nie do wstrzykiwań do gałki ocznej.

U niektórych pacjentów może wystąpić nadwrażliwość na aminoglikozydy stosowane miejscowo. Objawy nadwrażliwości mogą mieć różne nasilenie: od reakcji miejscowych do reakcji uogólnionych, takich jak rumień, świąd, pokrzywka, wysypka skórna, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna lub reakcja pęcherzowa. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości w trakcie stosowania tego produktu leczniczego, należy przerwać jego przyjmowanie.

Może również występować krzyżowa nadwrażliwość na inne aminoglikozydy. Należy wziąć pod uwagę, że pacjenci, u których występuje nadwrażliwość na tobramycynę mogą również wykazywać nadwrażliwość na inne miejscowo i (lub) ogólnie działające aminoglikozydy.

U pacjentów poddanych ogólnemu leczeniu aminoglikozydami obserwowano występowanie ciężkich działań niepożądanych obejmujących neurotoksyczność, ototoksyczność i nefrotoksyczność. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kropli do oczu Tobrexan z ogólnoustrojowymi aminoglikozydami.

Należy zachować ostrożność przepisując krople do oczu Tobrex pacjentom ze znanymi lub podejrzanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, takimi jak miastenia lub choroba Parkinsona. Aminoglikozydy mogą nasilać osłabienie mięśni ze względu na ich potencjalny wpływ na funkcje nerwowo-mięśniowe.

Podobnie jak przy stosowaniu innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie produktu Tobrexan w postaci kropli do oczu może powodować nadmierne namnażanie się organizmów opornych, włącznie z grzybami. W przypadku wystąpienia nadkażenia należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Soczewki kontaktowe

Podczas leczenia zakażenia oka nie zaleca się noszenia soczewek kontaktowych. Produkt Tobrexan w postaci kropli do oczu zawiera bromek benzododecyniowy, który może powodować podrażnienie. Ponadto powoduje on zmianę koloru miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Należy pouczyć pacjentów, którym wolno nosić soczewki kontaktowe, aby wyjmowali je przed zakropleniem produktu i odczekali co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji w przypadku miejscowego podania do oka. Nie prowadzono badań klinicznych ukierunkowanych na ocenę interakcji produktu Tobrexan.

Jeśli pacjent stosuje jednocześnie inne krople lub maści podawane do oczu, należy zachować co najmniej 5 minut przerwy pomiędzy podaniami kolejnych leków. Maści do oczu należy stosować na końcu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu miejscowego podania do oka produktu Tobrexan krople do oczu na płodność u ludzi.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące miejscowego stosowania do oka tobramycyny u kobiet w okresie ciąży. Po podaniu dożylnym kobietom ciężarnym tobramycyna przenika przez łożysko i do płodu. Nie oczekuje się działania ototoksycznego po narażeniu na tobramycynę w okresie życia płodowego. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Działania te obserwowano gdy narażenie było większe, niż maksymalne narażenie występujące u ludzi po miejscowym podaniu produktu leczniczego do oka. Tobramycyna nie wykazała działania teratogennego u szczurów i królików.

Badania, w których aminoglikozydy (w tym tobramycynę) podawano doustnie lub pozajelitowo kobietom w ciąży, nie wykazały ryzyka dla płodu. Niemniej jednak, aminoglikozydy przechodzą przez łożysko. Podczas podawania aminoglikozydów w okresie ciąży należy brać pod uwagę ich wpływ na płód lub noworodka. Wprawdzie brak dowodów na działanie teratogenne, ototoksyczne lub nefrotoksyczne na płód, należy jednak przypuszczać, że działanie takie może występować. Patrz punkt 5.3., gdzie opisano badania na ciężarnych samicach zwierząt.

Produkt Tobrexan może być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Tobramycyna przenika do mleka ludzkiego po podaniu ogólnym. Nie wiadomo, czy również po miejscowym podaniu do oka, tobramycyna przenika do mleka ludzkiego. Nie jest prawdopodobne, aby tobramycyna była wykrywalna w mleku ludzkim lub prowadziła do wystąpienia istotnych klinicznie działań u noworodka po miejscowym podaniu produktu leczniczego. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Tobrexan nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przemijające niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli po podaniu kropli do oczu wystąpi niewyraźne widzenie, należy odczekać do momentu uzyskania pełnej ostrości widzenia przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W czasie badań klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane: przekrwienie oka i uczucie dyskomfortu w oku. Działania te występowały odpowiednio u około 1,4% i 1,2% pacjentów.

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Tobrexan, krople do oczu zgłaszano następujące działania niepożądane, które sklasyfikowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja Układów i Narządów	Działania niepożądane <i>[Preferowany termin wg MedDRA (wersja15.1)]</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często: nadwrażliwość</i>
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często: ból głowy</i>
Zaburzenia oka	<i>Często: dyskomfort w oku, przekrwienie oka</i> <i>Niezbyt często: zapalenie rogówki, otarcie rogówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rumień powiek, obrzęk spojówek, obrzęk powiek, ból oka, zespół suchego oka, wydzielina z oka, świąd oka, nasilone łzawienie, zaburzenia funkcjonowania powieki.</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często: pokrzywka, zapalenie skóry, utrata rzęs, bielactwo, świąd, suchość skóry</i>

Dodatkowe działania niepożądane, zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmują następujące działania. Na podstawie dostępnych danych nie można określić ich częstości.

Klasyfikacja Układów i Narządów	Działania niepożądane <i>[Preferowany termin wg MedDRA (wersja15.1)]</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia oka	podrażnienie oka, świąd powiek, reakcje alergiczne oka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, wysypka

Opis wybranych działań niepożądanych

Ciężkie działania niepożądane obejmujące neurotoksyczność, ototoksyczność i nefrotoksyczność występowały u pacjentów otrzymujących ogólną terapię tobramycyną (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów możliwe jest pojawienie się nadwrażliwości na miejscowo stosowane aminoglikozydy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, email: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na właściwości tego produktu, nie oczekuje się występowania działań toksycznych związanych z przedawkowaniem tego produktu po podaniu do oka, lub przypadkowym spożyciem zawartości jednej butelki.

W razie miejscowego przedawkowania produktu Tobrexan należy przepłukać oko (oczy) letnią wodą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty okulistyczne, produkty stosowane w zakażeniach oczu
Kod ATC: S01A A12

Tobramycyna jest silnym antybiotykiem aminoglikozydowym o szybkim działaniu bakteriobójczym i szerokim spektrum działania. Hamuje syntezę łańcuchów polipeptydowych na rybosomach.

Aktywność tobramycyny *in vitro* jest określana na ogół przez minimalne stężenie hamujące (MIC) antybiotyku, które jest miarą siły oddziaływania antybiotyku na poszczególne gatunki bakterii. Ponieważ wartość MIC tobramycyny w odniesieniu do większości bakterii powodujących zakażenia oka jest bardzo niska, uważana jest ona za antybiotyk o szerokim spektrum działania. Zostały określone graniczne wartości MIC, na podstawie których sklasyfikowano izolowane bakterie jako wrażliwe lub odporne na poszczególne antybiotyki. Właściwa wartość graniczna MIC dla tobramycyny wybrana dla poszczególnych szczepów bakterii uwzględnia zarówno wewnętrzną podatność szczepu, jak również wartości farmakodynamiczne C_{max} i AUC mierzone w surowicy po podaniu doustnym. Te graniczne wyznaczniki klasyfikujące izolowane bakterie jako wrażliwe lub odporne były przydatne przy przewidywaniu klinicznej skuteczności antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo. Jednakże, kiedy antybiotyk podawany jest miejscowo w bardzo dużym stężeniu bezpośrednio w miejsce zakażenia, definicje wartości granicznych nie mają zastosowania. Większość zakażeń spowodowanych przez izolowane bakterie, które byłyby zakwalifikowane jako odporne przy zastosowaniu ogólnoustrojowych wartości granicznych, w rzeczywistości jest skutecznie leczona miejscowo.

Na podstawie badań klinicznych patogenów powodujących zakażenia oka pobranych od pacjentów stwierdzono, że roztwór tobramycyny zastosowany miejscowo działa skutecznie przeciwko wielu często spotykanym szczepom. Niektóre z tych patogenów na podstawie ogólnoustrojowych wartości granicznych zostałyby uznane za odporne. Badania kliniczne wykazały skuteczność tobramycyny przeciwko następującym bakteriom powodującym powierzchowne zakażenia oka:

Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus (metycylino-wrażliwe lub odporne*)
Staphylococcus epidermidis (metycylino-wrażliwe lub odporne*)
Inne koagulazo-ujemne szczepy *Staphylococcus*
Streptococcus pneumoniae- (penicylino-wrażliwe lub odporne*)
Inne szczepy *Streptococcus*

*Fenotypowa oporność na beta-laktamy (metycylinę, penicylinę) nie jest związana z fenotypową opornością na antybiotyki aminoglikozydowe i obie te cechy są niezależne od fenotypowej zjadliwości i patogeniczności. Wiele gronkowców metycylinoopornych wykazało oporność na tobramycynę (i inne antybiotyki aminoglikozydowe). Jednakże, zakażenia powodowane przez odporne izolowane gronkowcowe (określone na podstawie wartości granicznych MIC) są na ogół skutecznie leczone tobramycyną stosowaną miejscowo.

Gram-ujemne:

Acinetobacter spp.
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Moraxella spp.
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Dzieci i młodzież

Ponad 600 pacjentów pediatrycznych włączono do 10 badań klinicznych dotyczących stosowania tobramycyny w postaci kropli do oczu lub maści do oczu w leczeniu bakteryjnego zapalenia spojówek, zapalenia brzegów powiek, zapalenia brzegów powiek i spojówek. Wiek pacjentów uczestniczących w badaniach wynosił od 1 do 18 lat. Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych był porównywalny do dorosłych. Dla dzieci w wieku poniżej 1 roku nie można określić zaleceń odnośnie dawkowania ze względu na brak danych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tobramycyna jest słabo wchłaniana przez rogówkę i spojówkę i minimalne ilości antybiotyku wchłaniane są do gałki ocznej po podaniu miejscowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości tobramycyny pod względem układowego działania toksycznego są dobrze znane. Ogólnoustrojowa ekspozycja na tobramycynę w dawkach toksycznych, znacznie przekraczających dawki dostępne ogólnoustrojowo po miejscowym stosowaniu produktów do oczu, może wiązać się z nefrotoksycznością i ototoksycznością. Niemniej jednak stężenia leku w osoczu krwi przy stosowaniu układowym są znacznie większe od obserwowanych po podaniu miejscowo do oka.

Działanie mutagenne

Badania *in vitro* oraz *in vivo* dotyczące działania tobramycyny nie wskazywały na ewentualne działanie mutagenne.

Działanie teratogenne

Tobramycyna przenika przez łożysko do krwioobiegu płodu i do płynu owodniowego. Badania na zwierzętach, w których podawano ciężarnym samicom tobramycynę w dużych dawkach, w okresie organogenezy, wykazały występowanie działania toksycznego na nerki i działania ototoksycznego u płodów. W innych badaniach, przeprowadzonych na szczurach i królikach, którym podawano tobramycynę pozajelitowo w dawkach do 100 mg/kg masy ciała na dobę (dawka >400 razy większa od maksymalnej dawki klinicznej), nie wykazano cech zaburzenia płodności lub szkodliwego wpływu na płód.

Nie przeprowadzono badań dotyczących karcynogennego działania tobramycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantan
Bromek benzododecyniowy (BDAB)
Mannitol

Trometamol
Kwas borny
Polisorbat 80
Kwas siarkowy i(lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia odpowiedniego pH),
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Krople do oczu Tobrexan dostarczane są w 5 ml nieprzezroczystych butelkach (typu DROPTAINER) z polietylenu o niskiej gęstości z polipropylenową zakrętką.

Tekturowe pudełko zawiera 1 butelkę o pojemności 5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 14073

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 sierpnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**