

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tobrex, 3 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 3 mg tobramycyny (*Tobramycinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,01% (0,1 mg/ml), kwas borowy (12,4 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przezroczysty roztwór bezbarwny do bladożółtego lub brązowego.

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.

W chorobach o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu stosuje się jedną do dwóch kropli do worka (worków) spojówkowego (spojówkowych) zakażonego oka (oczu) co cztery godziny.

W ciężkich przypadkach stosuje się jedną do dwóch kropli do worka (worków) spojówkowego (spojówkowych) zakażonego oka (oczu) co godzinę, do uzyskania poprawy. Następnie należy lek stosować coraz rzadziej do zakończenia jego stosowania.

Podobnie jak podczas stosowania innych antybiotyków, należy odpowiednio monitorować skuteczność leczenia.

Zazwyczaj lek stosuje się od 7 do 10 dni.

Zaleca się delikatne zamknięcie powieki i przewodu nosowo-łzowego po wkropleniu leku. Dzięki temu można zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktów leczniczych stosowanych w postaci kropli do oczu i ich ogólnoustrojowe działanie.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tobrex krople do oczu może być stosowany u dzieci w wieku 1 roku i starszych w takim samym dawkowaniu jak u dorosłych. **Maksymalna liczba kropli to 14 kropli na dobę u dzieci w wieku od 1 do <2 lat i 46 kropli na dobę u dzieci w wieku od 2 do <12 lat.** Aktualne dane

przedstawiono w punkcie 5.1. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tobrex u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Nie ma dostępnych danych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Tobrex 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 roztworu zawartego w butelce, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza do 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

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 Tobrex 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 Tobrex w postaci kropli do oczu może powodować nadmierne namnażanie się drobnoustrojów opornych, w tym grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia należy zastosować odpowiednie leczenie.

Produkt leczniczy Tobrex krople do oczu zawiera 0,1 mg benzalkoniowego chlorku w każdym mililitrze (0,1 mg/ml).

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.

Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Pacjentów leczonych długotrwale należy monitorować. Z powodu niewielkiej ilości danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji w przypadku miejscowego podania do oka. Nie przeprowadzono szczególnych badań dotyczących interakcji produktu Tobrex z innymi lekami.

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 Tobrex 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 teratogenne 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 Tobrex 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 przerywaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerywaniu 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 Tobrex, krople do oczu, roztwór 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 lub 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 u 1,2% pacjentów.

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Tobrex 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 ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasyfikacja Układów i Narządów | Działania niepożądane [Preferowany termin wg MedDRA (wersja 15.1)] |
|--------------------------------------|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często: nadwrażliwość |
| Zaburzenia układu nerwowego | Niezbyt często: ból głowy |
| Zaburzenia oka | Często: uczucie dyskomfortu w oku, przekrwienie oka 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 skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często: pokrzywka, zapalenie skóry, utrata rzęs, bielactwo, świąd, suchość skóry |

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 [Preferowany termin wg MedDRA (wersja 15.1)] |
|--------------------------------------|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego | reakcja anafilaktyczna |
| Zaburzenia oka | reakcje alergiczne oka, podrażnienie oka, świąd powiek |
| 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
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania produktu Tobrex (punkcikowe zapalenie rogówki, zaczerwienienie, nasilone łzawienie, obrzęk i świąd powiek) mogą być podobne do działań niepożądanych, obserwowanych u niektórych pacjentów.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne; leki stosowane w zakażeniach oczu; antybiotyki, Kod ATC: S01A A12

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

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Sugerowano następujące wartości graniczne MIC, odróżniające drobnoustroje wrażliwe od umiarkowanie wrażliwych oraz drobnoustroje umiarkowanie wrażliwe od opornych: S < 4 mg/ml, R > 8 mg/ml.

Oporność drobnoustrojów może być różna w poszczególnych obszarach geograficznych i w różnym czasie, w odniesieniu do poszczególnych gatunków drobnoustrojów. Wskazane jest uzyskanie informacji o oporności drobnoustrojów, szczególnie przy leczeniu ciężkich zakażeń. Informacja ta daje tylko ogólne dane na temat prawdopodobnej wrażliwości drobnoustrojów na tobramycynę, substancję czynną produktu Tobrex. Poniżej wymieniono jedynie te gatunki drobnoustrojów, które często wywołują zakażenia oka, takie jak zapalenie spojówek.

Definicje wartości granicznych, na podstawie których poszczególne izolowane szczepy określa się jako wrażliwe lub oporne, są przydatne przy przewidywaniu skuteczności klinicznej antybiotyków podawanych układowo. Kiedy antybiotyk jest podawany w bardzo dużym stężeniu miejscowo, bezpośrednio do miejsca zakażenia, definicji tych nie można stosować. Leczenie miejscowe jest skuteczne w odniesieniu do większości izolowanych szczepów, które należałoby zaklasyfikować jako oporne przy użyciu wartości granicznych przy stosowaniu układowym.

W poniższym wykazie zaznaczono gwiazdką drobnoustroje, które wyizolowano od pacjentów z objawami powierzchownych zakażeń oka, biorących udział w badaniach klinicznych. W badaniach in vitro na szczepach wyizolowanych od tych pacjentów wrażliwe na tobramycynę były niżej wymienione drobnoustroje.

Drobnoustroje wrażliwe

Gram-dodatnie tlenowe

*Corynebacterium**

*Staphylococcus aureus** (wrażliwe na metycylinę)

Bakterie z rodzaju *Staphylococcus* koagulazo-ujemne* (wrażliwe na metycylinę)

Gram-ujemne tlenowe

*Acinetobacter spp.**

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

*Klebsiella spp.**

Moraxella spp.

*Morganella morganii**

*Pseudomonas aeruginosa**

Drobnoustroje odporne

Gram-dodatnie tlenowe

*Staphylococcus** (oporne na metycylinę ^a)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus species**

^a W niektórych krajach europejskich częstość występowania oporności na metycylinę może wynosić do 50% w odniesieniu do wszystkich bakterii z rodzaju *Staphylococcus*.

Uwaga: Przy stosowaniu miejscowym do oka stężenia *in situ* są większe od stężeń w osoczu krwi. Istnieją pewne wątpliwości odnośnie zmian stężenia leku *in situ* oraz warunków fizykochemicznych, które mogą mieć wpływ na aktywność antybiotyku oraz stabilność produktu *in situ*.

Inne informacje

Oporność krzyżowa pomiędzy antybiotykami aminoglikozydowymi takimi, jak gentamycyna oraz tobramycyna jest związana z obecnością tych samych rodzajów enzymów modyfikujących adenylotransferazy (ANT) oraz acetylotransferazy (ACC). Istnieje również wiele innych rodzajów enzymów modyfikujących, które powodują oporność krzyżową na antybiotyki aminoglikozydowe.

Najczęstszy mechanizm nabytej oporności na aminoglikozydy stanowi inaktywacja antybiotyku przez plazmid i enzymy modyfikujące kodowane przez transpozony.

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

Wełnianie ogólnoustrojowe produktu Tobrex w postaci kropli do oczu po podaniu miejscowym jest niskie. U 9 spośród 12 osób, którym podawano po jednej kropli zawiesiny do oczu, zawierającej tobramycynę w stężeniu 0,3% oraz deksametazon w stężeniu 0,1% do obu oczu, cztery razy na dobę, przez dwa kolejne dni, stężenia tobramycyny w osoczu krwi nie były ilościowo oznaczalne. Największe stężenie, które można było zmierzyć, wynosiło 0,25 µg/ml. Jest ono osiem razy mniejsze od stężenia 2 µg/ml, o którym wiadomo, że jest stężeniem progowym, od którego istnieje ryzyko działania nefrotoksycznego.

Tobramycyna jest szybko i w znacznym stopniu wydalana przez nerki w wyniku filtracji kłębuszkowej, głównie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania leku w osoczu krwi wynosi około

dwóch godzin, klirens wynosi 0,04 l/godz./kg masy ciała a objętość dystrybucji 0,26 l/kg. Tobramycyna w małym stopniu wiąże się z białkami osocza – poniżej 10%. Dostępność biologiczna tobramycyny po podaniu doustnym jest mała (< 1%).

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

Kwas borowy (E284)

Sodu siarczan bezwodny (E514)

Sodu chlorek

Tyloksapol

Benzalkoniowy chlorek

Sodu wodorotlenek i (lub) kwas siarkowy (do ustalenia odpowiedniego pH)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie przeprowadzono badań w zakresie niezgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

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

Butelka z polietylenu (LDPE) z zakraplaczem (LDPE) oraz zabezpieczoną zakrętką z polipropylenu (PP).

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 R/1894

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 sierpnia 1989
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 października 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO