

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOBROSOPT 0,3%, 3 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,1 mg/ml, kwas borowy 13 mg/ml (2,27 mg B/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Bezbarwny, przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zewnętrznych zakażeń oka i przydatków oka, wywołanych szczepami bakterii wrażliwych na tobramycynę, w szczególności szczepami opornymi na większość innych antybiotyków, zwłaszcza *Pseudomonas aeruginosa*, u dorosłych.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, należy przeprowadzić odpowiednie badanie wrażliwości drobnoustrojów na tobramycynę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Zakażenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: zwykle po 1 lub 2 krople do oka (oczu) co 4 godziny.
- Zakażenia o ciężkim nasileniu: zwykle po 1 lub 2 krople do oka (oczu) co godzinę do uzyskania poprawy, po czym przed odstawieniem produktu należy stopniowo zmniejszać dawkę.

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

Zazwyczaj produkt stosuje się od 7 do 10 dni.

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

Dzieci i młodzież

Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na zawartość boru w produkcie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Tobrosopt 0,3% 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

Podanie do oka.

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-łzowy. 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 którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat oraz u kobiet w ciąży (dodatkowe informacje patrz punkty 4.4 i 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt nie jest przeznaczony do wstrzykiwania do oka.

Podobnie jak przy stosowaniu innych antybiotyków, długotrwałe miejscowe stosowanie tobramycyny może powodować nadmierne namnażanie się drobnoustrojów opornych, w tym grzybów. Dlatego zaleca się wykonanie posiewu przed rozpoczęciem leczenia oraz po jego zakończeniu, jeśli skuteczność nie będzie zadowalająca. W przypadku stwierdzenia nadkażenia, należy zastosować odpowiednie leczenie.

U niektórych pacjentów może wystąpić nadwrażliwość na antybiotyki aminoglikozydowe 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. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości w trakcie stosowania tego produktu leczniczego, należy przerwać stosowanie produktu. Konieczna może być natychmiastowa pomoc lekarska.

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 produktu Tobrosopt 0,3% z ogólnoustrojowymi aminoglikozydami.

Należy zachować ostrożność przepisując krople do oczu Tobrosopt 0,3% 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.

Produkt zawiera 0,1 mg benzalkoniowego chlorku w każdym ml roztworu. Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Podczas leczenia zakażenia oka nie zaleca się noszenia soczewek kontaktowych. Należy pouczyć pacjentów, którym wolno nosić soczewki kontaktowe, aby usunęły je przed zakropieniem i odczekali co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

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 uszkodzeniem rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Produkt zawiera 13 mg kwasu borowego (2,27 mg boru) w każdym ml roztworu.

Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na zawartość boru, który może powodować zaburzenia płodności.

Kobiety w ciąży powinny przed zastosowaniem tego produktu skonsultować się z lekarzem, gdyż produkt może ze względu na zawartość boru być szkodliwy dla dziecka (patrz punkt 4.6).

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 tobramycyny 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 Tobrosopt 0,3% 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.

Ze względu na zawartość boru produkt nie może być stosowany u kobiet w okresie ciąży, ponieważ może mieć szkodliwe działanie na płód. Dodatkowe informacje - patrz punkt 4.4.

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 Tobrosopt 0,3%, 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 stosowania tobramycyny w postaci kropli 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 <i>(Preferowany termin wg MedDRA)</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często: nadwrażliwość</i>
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często: ból głowy</i>
Zaburzenia oka	<i>Często: uczucie dyskomfortu 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</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 do obrotu, obejmują poniższe działania. Na podstawie dostępnych danych nie można określić ich częstości.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane <i>(Preferowany termin wg MedDRA)</i>
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 po podaniu do oka lub przypadkowym spożyciem zawartości jednej butelki.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania produktu Tobrosopt 0,3% (punkcikowate zapalenie rogówki, zaczerwienienie, zwiększone łzawienie, obrzęk i świąd powiek) mogą być podobne do działań niepożądanych stwierdzanych u niektórych pacjentów.

W razie miejscowego przedawkowania produktu Tobrosopt 0,3% należy przepłukać oko (oczy) letnią wodą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne; antybiotyki, kod ATC: S01AA12

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

Zakres 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. 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 oporne

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie ogólnoustrojowe tobramycyny 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
Sodu chlorek
Sodu siarczan bezwodny
Benzalkoniowy chlorek roztwór
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki, produktu nie należy stosować dłużej niż przez 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna butelka z LDPE o pojemności 5 ml z bezbarwnym kroplomierzem z LDPE i białą zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.

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

Produkt przeznaczony jest do użytku zewnętrznego – miejscowo do worka spojówkowego.

Nie należy dotykać końcówki kroplomierza, ponieważ może to spowodować zanieczyszczenie zawartości butelki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10883

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.06.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO