

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*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przeźroczysty 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 wchłanianie produktów leczniczych stosowanych w postaci kropli do oczu i ogólnoustrojowe ich działanie.

W razie jednoczesnego stosowania innych leków podawanych do oka, należy zachować odstęp dziesięciu do piętnastu minut pomiędzy podaniem kolejnych produktów.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tobrex krople do oczu może być stosowany u dzieci w wieku 1 roku i starszych w takich samych dawkach jak u dorosłych. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1. Nie

określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu u dzieci poniżej 1 roku i nie są dostępne żadne dane na temat takiego stosowania produktu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Nie badano działania leku Tobrex w tych populacjach pacjentów. Niemniej, z uwagi na małe wchłanianie ogólne substancji czynnej po miejscowym podaniu leku, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Sposób podawania

Aby zapobiec zakażeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność i nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, otaczających tkanek ani żadnych powierzchni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tobramycynę lub którykolwiek składnik leku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U niektórych pacjentów może wystąpić nadwrażliwość na aminoglikozydy stosowane miejscowo. Występuje wówczas świąd powiek, obrzęk, zaczerwienienie spojówki. W razie wystąpienia nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu.

Podobnie jak przy stosowaniu wszelkich antybiotyków, długotrwałe stosowanie może powodować namnażanie się drobnoustrojów opornych, w tym grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia należy zastosować odpowiednie leczenie.

Produkt Tobrex w postaci kropli do oczu (roztwór) zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie i zmianę koloru soczewek kontaktowych. Dlatego należy wyjąć soczewki kontaktowe z oka przed zakropleniem produktu. Można je ponownie założyć po upływie 15 minut od zakroplenia.

Należy zwrócić uwagę pacjentom, że nie wolno stosować soczewek kontaktowych, jeśli występują zakażenia oka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań dotyczących interakcji produktu Tobrex z innymi lekami.

Opisywano interakcje po podaniu ogólnym tobramycyny. Niemniej, wchłanianie tobramycyny do krążenia ogólnego po podaniu leku do oka jest tak małe, że ryzyko interakcji jest minimalne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu u kobiet w ciąży i u kobiet karmiących piersią.

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich badań z grupą kontrolną dotyczących stosowania produktu Tobrex u kobiet w ciąży. 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 wolno stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści uzasadniają ewentualne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Przy stosowaniu ogólnym tobramycyna przenika do mleka kobiecego w takich ilościach, że mogłoby to mieć niekorzystny wpływ na niemowlę.

Po podaniu miejscowym ekspozycja układowa jest mała. Na tej podstawie uważa się, że ryzyko dla niemowlęcia jest małe w przypadku stosowania leku Tobrex. Należy je jednak uwzględnić podczas przepisywania produktu kobietom karmiącym piersią.

Ponieważ wiele leków jest wydalanych z mlekiem kobiecym, należy rozważyć okresowe przerwanie karmienia piersią w okresie stosowania produktu Tobrex.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podobnie jak inne leki w postaci kropli do oczu, produkt może powodować przemijające zamazane widzenie lub inne zaburzenia wzroku, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Gdyby po zakropleniu leku wystąpiło zamazane widzenie, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać niebezpiecznych urządzeń do czasu, aż będzie widział wyraźnie.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych produktu Tobrex należą miejscowe działanie toksyczne na oko oraz nadwrażliwość, z takimi objawami, jak świąd i obrzęk powiek oraz zaczerwienienie spojówek. Takie reakcje występują u mniej niż 3 na 100 pacjentów, stosujących lek Tobrex. Podobne działania niepożądane mogą wystąpić przy miejscowym stosowaniu innych antybiotyków aminoglikozydowych.

Objawy ze strony oczu

Częste: miejscowe działanie toksyczne lub nadwrażliwość, z takimi objawami, jak świąd i obrzęk powiek oraz zaczerwienienie spojówek.

4.9 Przedawkowanie

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 odporne, 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 odporne 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

Wchłanianie 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 upośledzenia płodności lub szkodliwego wpływu na płód.

Produkt Tobrex należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ewentualnym zagrożeniem dla płodu.

Nie przeprowadzono badań nad działaniem rakotwórczym 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: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać butelkę dokładnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka typu DROPTAINER z polietylenu (LDPE) z zakraplaczem (LDPE) i zabezpieczoną zakrętką z polipropylenu (PP).

Karton zawiera 1 butelkę o pojemności 5 ml.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

s.a. ALCON-COUVREUR n.v.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cert. Rej. Nr 1465/Z
Świad. Rej. MZ Nr R/1894
Pozwolenie Nr R/1894

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

Data pierwszego wpisu: 02.08.1989 r.
Data przedłużenia wpisu: 31.05.1999 r.
Data przedłużenia wpisu: 20.07.2004 r. / 14.06.2005 r. / 01.10.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO