

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tobrex, 3 mg/g, maść do oczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g maści zawiera 3 mg tobramycyny (*Tobramycinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: chlorobutanol 0,5% (5 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść do oczu.

Produkt ma postać jednorodnej maści o kolorze białym do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zewnętrznych zakażeń oka i jego przydatków u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i 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 małą ilość (wałeczek około 1,5 cm) maści do worka (worków) spojówkowego (spojówkowych) zakażonego oka (oczu) dwa lub trzy razy na dobę.

W ciężkich przypadkach stosuje się małą ilość (wałeczek około 1,5 cm) maści do worka (worków) spojówkowego (spojówkowych) zakażonego oka (oczu), co trzy do czterech godzin przez pierwsze dwa dni, a następnie dwa do trzech razy na dobę, do ustąpienia zakażenia.

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

Zazwyczaj lek stosuje się od 7 do 10 dni.

Maść do oczu można stosować przed położeniem się do snu, w skojarzeniu ze stosowaniem produktu Tobrex w postaci kropli do oczu (roztwór) w ciągu dnia.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tobrex maść do oczu może być stosowany u dzieci w wieku 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 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 tubki i maści zawartej w tubce, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką tubki do powiek, otaczających tkanek ani żadnych powierzchni.

Zaleca się delikatne zamknięcie powieki po nałożeniu leku. Dzięki temu można zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktów leczniczych stosowanych w postaci maści do oczu i ich ogólnoustrojowe działanie. Tubkę należy dokładnie zakręcać, kiedy nie jest używana.

W razie jednoczesnego stosowania innych leków podawanych do oka, należy zachować odstęp przynajmniej pięciu minut pomiędzy podaniem kolejnych produktów leczniczych. Maść do oczu należy stosować na końcu.

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 niektórzy pacjenci, u których występuje nadwrażliwość na tobramycynę mogą również wykazywać nadwrażliwość na inne miejscowo i (lub) ogólnie działające aminoglikozydy.

U pacjentów poddanych ogólnemu leczeniu tobramycyną obserwowano występowanie ciężkich działań niepożądanych obejmujących neurotoksyczność, ototoksyczność i nefrotoksyczność. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania.

Podobnie jak przy stosowaniu innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie produktu Tobrex w postaci maści do oczu może powodować nadmierne namnażanie się drobnoustrojów opornych, w tym grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia należy zastosować odpowiednie leczenie.

Maści do oczu mogą opóźniać gojenie się rogówki.

Soczewki kontaktowe

Podczas leczenia zakażenia oka nie zaleca się noszenia soczewek kontaktowych.

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 maść 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 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 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 Tobrex, maść do oczu 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 maści 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, maść 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 częstotliwości 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:</i> nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często:</i> ból głowy
Zaburzenia oka	<i>Często:</i> uczucie dyskomfortu w oku, przekrwienie oka <i>Niezbyt często:</i> 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	<i>Niezbyt często:</i> 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 częstotliwości.

Klasyfikacja Układów i Narządów	Działania niepożądane <i>[Preferowany termin wg MedDRA (wersja15.1)]</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, 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 tubki. 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

Nie przeprowadzono badań w zakresie farmakokinetyki klinicznej dotyczących leku Tobrex w postaci maści do oczu.

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.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących karcynogennego działania tobramycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorobutanol bezwodny
Parafina ciekła (olej mineralny)
Wazelina biała

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie przeprowadzono badań w zakresie niezgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu tubki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać tubkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa wewnątrz lakierowana epoksyfenolem z aplikatorem z polietylenu (HDPE lub LDPE) i zakrętką z polietylenu (HDPE).

Tekturowe pudełko zawiera 1 tubkę zawierającą 3,5 g maści.

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/1875

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 grudnia 1992.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 października 2012.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2017