

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TOBREX 3 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 3 mg tobramicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 0,1 mg benzalkonijevega klorida in 12,4 mg borove kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Zdravilo TOBREX kapljice za oko je bistra, brezbarvna do blede rumena ali rjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zunanjih okužb očesa in adneksov, ki jih povzročajo na tobramicin občutljive bakterije pri odraslih in otrocih, starih 1 leto in starejših.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri mladostnikih in odraslih, vključno s starostniki

Pri blagi do zmerni bolezni je odmerek ena ali dve kapljici v veznično vrečko (vrečki) prizadetega očesa (oči) na vsake štiri ure.

Pri hudi bolezni je odmerek ena ali dve kapljici v veznično vrečko (vrečki) prizadetega očesa (oči) vsako uro do izboljšanja, potem pa je treba zmanjšati pogostnost uporabe kapljic do ukinitve.

Kot pri drugih antibiotikih morate ustrezno spremljati bakterijski odziv na zdravljenje.

Zdravljenje običajno traja od 7 do 10 dni.

Pediatrična populacija

Zdravilo TOBREX kapljice za oko se lahko uporablja pri otrocih, starih 1 leto in starejših v enakih odmerkih kot pri odraslih. Ker zdravilo vsebuje borovo kislino, ki lahko v prihodnosti vpliva na plodnost, **največji odmerek ne sme preseči 14 kapljic na dan pri otrocih, starih od 1 leta do ≤2 leti, in 46 kapljic na dan pri otrocih, starih od 2 let do ≤12 let** (glejte poglavje 4.4).

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1. Varnost in učinkovitost pri otrocih, mlajših od 1 leta še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro

Zdravila TOBREX kapljice za oko niso raziskovali pri teh skupinah bolnikov. Zaradi majhne sistemske absorpcije tobramicina po topikalni uporabi tega zdravila ni potrebno prilagajanje odmerkov.

Način uporabe

Samo za okularno uporabo.

Če je varnostni obroček po odstranitvi zaporke ohlapen, ga je treba pred uporabo zdravila odstraniti.

Priporočljivo je, da bolnik pritisne na ustje solznega kanala ali nežno pripre veko po vkapanju zdravila. Tako lahko zmanjša sistemsko absorpcijo okularno uporabljenih zdravil in tudi sistemske neželene učinke zdravila.

Če bolnik uporablja več kot eno topikalno očesno zdravilo, naj jih uporablja z razmikom najmanj 5 minut. Mazila za oko naj uporabi nazadnje.

Kontaminacijo vrha kapalnega dela in raztopine preprečimo tako, da pazimo, da se z vrhom kapalnega vsebnika ne dotaknemo vek, kože v bližini ali drugih površin.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri nekaterih bolnikih lahko nastopi preobčutljivost na topikalno uporabljene aminoglikozide, običajno v obliki srbenja vek, otekanja in eritema veznice. Resnost preobčutljivostnih reakcij je lahko različna, od lokalnih učinkov do splošnih reakcij, kot so eritem, srbenje, urtikarija, kožni osip, anafilaksija, anafilaktoidne reakcije ali bulozne reakcije. Če se med uporabo tega zdravila razvije preobčutljivost, je treba zdravljenje prekiniti.

Nastopi lahko tudi navzkrižna preobčutljivost za druge aminoglikozidne antibiotike. Treba je upoštevati možnost, da bolniki, ki postanejo preobčutljivi na topikalni tobramicin, lahko postanejo preobčutljivi tudi na druge topikalne in/ali sistemske aminoglikozide.

Resni nevrotoksični, ototoksični in nefrotoksični neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih, ki so aminoglikozide prejeli sistemsko. Pri sočasnem zdravljenju z zdravilom TOBREX kapljice za oko in sistemskimi aminoglikozidi je potrebna previdnost.

Potrebna je previdnost pri predpisovanju zdravila TOBREX kapljice za oko bolnikom z znanimi nevromuskularnimi boleznima, kot sta miastenija gravis ali Parkinsonova bolezen, ali sumom nanju. Aminoglikozidi lahko poslabšajo mišično oslabelost zaradi svojega vpliva na živčno-mišično delovanje.

Kot pri drugih antibiotičnih zdravilih lahko daljša uporaba zdravila TOBREX kapljice za oko povzroči razrast na zdravilo neobčutljivih organizmov, vključno z glivicami. Če pride do superinfekcije, je treba uvesti ustrezno terapijo.

V času zdravljenja očesne okužbe uporaba kontaktnih leč ni priporočljiva.

Zdravilo TOBREX kapljice za oko, raztopina vsebuje konzervans benzalkonijev klorid, ki se lahko absorbira v mehke kontaktne leče in lahko spremeni barvo kontaktnih leč. Stiku z mehкими kontaktnimi lečami se je treba izogibati. Bolnikom je treba naročiti, naj pred uporabo zdravila kontaktne leče odstranijo, po uporabi pa počakajo 15 minut, preden si jih spet vstavijo. Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča draženje oči, simptome suhega očesa, vpliva pa lahko tudi na solzni film in površino roženice. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih s simptomi suhega očesa in tistih, ki imajo težave z roženico. Pri dolgotrajni uporabi je treba bolnike spremljati. Maloštevilni razpoložljivi podatki kažejo, da razlike v profilu neželenih učinkov pri otrocih v primerjavi z odraslimi ni. Na splošno pa velja, da oči pri otrocih kažejo močnejše reakcije na stimulanse kot oči pri odraslih. Draženje lahko vpliva na adherenco zdravljenja pri otrocih.

Zdravilo TOBREX kapljice za oko, raztopina vsebuje borovo kislino. Ker lahko borova kislina v prihodnosti vpliva na plodnost, je pri uporabi potrebna previdnost, dnevni odmerek pa ne sme preseči največjega dnevnega odmerka, ki je naveden v poglavju 4.2.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Klinično relevantne interakcije pri topikalni okularni uporabi niso opisane.

Poročali so o interakcijah po sistemske uporabi tobramicina, vendar je sistemska absorpcija tobramicina po topikalni okularni uporabi tako majhna, da je tveganje za kakršne koli interakcije minimalno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o topikalni okularni uporabi tobramicina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Tobramicin prehaja skozi placento v plod po intravenskem odmerjanju pri nosečnicah, vendar ni pričakovati ototoksičnih učinkov na plod zaradi izpostavljenosti zdravilu v maternici.

Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih zdravila TOBREX kapljice za oko oziroma mazila za oko, ki so bili upoštevani kot zadostno večji od največjega odmerka za človeka, tako da ima navedeno omejen kliničen pomen. Za tobramicin raziskave niso pokazale nobenih teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo se sme zdravilo TOBREX kapljice za oko uporabljati samo, če potencialne koristi zdravljenja za mater odtehtajo morebitna tveganja za otroka.

Dojenje

Ni znano, ali se tobramicin izloča v materino mleko po topikalni okularni uporabi. Po sistemske uporabi se tobramicin izloča v materino mleko, vendar je malo verjetno, da bi bila količina tobramicina v materinem mleku zaznavna ali da bi lahko povzročila klinične učinke pri dojenčku po topikalni uporabi zdravila. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odložiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom TOBREX, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij za oceno učinkov topikalne okularne uporabe zdravila TOBREX kapljice za oko na plodnost pri človeku niso izvedli.

Zdravilo vsebuje pomožno snov borovo kislino. Če zdravilo prejemajo otroci, lahko borova kislina vpliva na plodnost v odrasli dobi (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TOBREX kapljice za oko nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Začasno zamegljen vid ali druge motnje vida lahko vplivajo na sposobnost bolnika za vožnjo ali upravljanje strojev. Če se po uporabi pojavi zamegljen vid, mora bolnik počakati, da se mu vid zbistri, preden lahko ponovno vozi in upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih študijah sta bila očesna hiperemija in neprijeten občutek v očesu najpogostejše poročane neželene učinka, ki sta se pojavila pri približno 1,4 % oziroma 1,2 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom TOBREX kapljice za oko in/ali zdravilom TOBREX mazilo za oko, so razvrščeni v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V okviru vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev po organskih sistemih	Izraz po klasifikaciji MedDRA
Bolezni imunskega sistema	<i>Občasni</i> : preobčutljivost
Bolezni živčevja	<i>Občasni</i> : glavobol
Očesne bolezni	<i>Pogosti</i> : neprijeten občutek v očesu, očesna hiperemija, očesna toksičnost, pruritus očesnih vek <i>Občasni</i> : keratitis, abrazija roženice, poslabšanje vida, zamegljen vid, eritem očesnih vek, edem veznice, edem očesnih vek, očesna bolečina, suho oko, izcedek iz očesa, očesni pruritus, povečano solzenje
Bolezni kože in podkožja	<i>Občasni</i> : urtikarija, dermatitis, madaroza, levkoderma, pruritus, suha koža

Naslednje dodatne neželene učinke so opazili pri uporabi zdravila. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Razvrstitev po organskih sistemih	Izraz po klasifikaciji MedDRA
Bolezni imunskega sistema	<i>Neznana pogostnost</i> : anafilaktična reakcija
Očesne bolezni	<i>Neznana pogostnost</i> : očesna alergija, draženje očesa
Bolezni kože in podkožja	<i>Neznana pogostnost</i> : Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, osip

Opis izbranih neželenih učinkov

Resni nevrotoksični, ototoksični in nefrotoksični neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih, ki so tobramicin prejeli sistemsko (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavi preobčutljivost na topikalno uporabljene aminoglikozide (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi značilnosti tega zdravila ni pričakovati resnih toksičnih učinkov pri očesnem prevelikem odmerjanju zdravila ali v primeru nenamernega zaužitja enega kapalnega vsebnika. Klinično vidni znaki in simptomi prevelikega odmerjanja zdravila TOBREX kapljice za oko (točkasti keratitis, eritem, povečano solzenje, edem in srbenje vek) so lahko podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri nekaterih bolnikih.

Prevelik topikalni odmerek zdravila TOBREX kapljice za oko lahko sperete iz očesa (oči) z mlačno vodo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očne bolezni, zdravila za preprečevanje in zdravljenje infekcij, antibiotiki

Oznaka ATC: S01A A12

Mehanizem delovanja

To zdravilo vsebuje tobramicin, hitro baktericiden aminoglikozidni antibiotik. Njegov primarni učinek na bakterijske celice poteka preko zavore izgradnje in sinteze polipeptidov na ribosomu.

Mehanizem rezistence

Rezistenca na tobramicin nastane s posameznimi različnimi mehanizmi, vključno (1) s spremembo ribosomske podenote znotraj bakterijske celice, (2) z oviranjem transporta tobramicina v celico in (3) z inaktivacijo tobramicina z vrsto encimov za adenilacijo, fosforilacijo in acetilacijo. Genetsko informacijo za nastanek inaktivirajočih encimov lahko nosi bakterijski kromosom ali plazmid. Lahko se pojavi navzkrižna rezistenca na druge aminoglikozide.

Mejne vrednosti

Spodaj navedene mejne vrednosti in *in vitro* spekter so osnovani na sistemski uporabi. Teh vrednosti pa morda ne bo mogoče uporabiti pri topikalni okularni uporabi zdravila, ker v očesu dosežemo večje koncentracije zdravila in lahko lokalne fizikalno-kemične okoliščine vplivajo na aktivnost zdravila na mestu uporabe. V skladu z Evropskim odborom za testiranje občutljivosti na antibiotike (EUCAST) so za tobramicin določene naslednje mejne vrednosti:

- | | |
|---------------------------------|--|
| • <i>Enterobacteriaceae</i> | $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| • <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| • <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$ |
| • <i>Staphylococcus</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| • ne glede na bakterijsko vrsto | $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$ |

Informacija, ki je navedena spodaj, daje le približne smernice o verjetnosti, da bodo mikroorganizmi občutljivi na tobramicin. Tu so navedene le tiste bakterijske vrste, izolirane pri zunanjih očesnih okužbah, npr. konjunktivitisu.

Prevalenca pridobljene rezistence pri izbranih bakterijskih vrstah se lahko razlikuje med geografskimi območji in se tudi spreminja s časom, zato so zaželeni lokalni podatki o rezistenci, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca rezistence takšna, da je uporabnost tobramicina vprašljiva vsaj pri nekaterih vrstah okužb, se po potrebi posvetujte z izvedencem.

OBIČAJNO OBČUTLJIVE BAKTERIJSKE VRSTE

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Staphylococcus aureus (občutljiv za meticilin - MSSA)
Staphylococcus haemolyticus (občutljiv za meticilin - MSSH)

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

VRSTE, PRI KATERIH LAHKO PRIDOBLENA REZISTENCA POVZROČA TEŽAVE

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus aureus (odporen na meticilin – MRSA)
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus (odporen na meticilin –MRSH)*
Staphylococcus, druge koagulaza negativne vrste
Serratia marcescens

NARAVNO ODPORNI MIKROORGANIZMI

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Enterococci faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus sanguis

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobne bakterije

Propionibacterium acnes

* rezistenca več kot 50 %

Pediatrična populacija

V skupaj 10 kliničnih študijah z uporabo kapljic za oko ali mazila za oko s tobramicinom za zdravljenje bakterijskega konjunktivitisa, blefaritisa ali blefarokonjunktivitisa je bilo zajetih več kot 600 pediatričnih bolnikov, ki so bili stari od 1 leta do 18 let. Na splošno je bil profil varnosti zdravila pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih. Pri otrocih, ki so bili mlajši od 1 leta, pa zaradi nezadostnih podatkov ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sistemska izpostavljenost tobramicinu po topikalni okularni uporabi zdravila TOBREX kapljice za oko, raztopina, je majhna. Plazemske koncentracije tobramicina so bile nemerljive pri 9 od 12 preiskovancev, ki so prejeli po eno kapljico očesne suspenzije z 0,3 % tobramicina in 0,1 % deksametazona v vsako oko štirikrat na dan v dveh zaporednih dneh. Največja merljiva koncentracija je bila 0,25 µg/ml, kar je osemkrat manj od koncentracije 2 µg/ml, za katero je znano, da je pod pragom, povezanim s tveganjem za nefrotoksičnost. Peroralna biološka uporabnost tobramicina je majhna (<1 %).

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je 0,26 l/kg. Vezava tobramicina na plazemske beljakovine je majhna, manj kot 10 %.

Presnova

Tobramicin se izloča v seč predvsem v obliki nespremenjenega zdravila.

Izločanje

Tobramicin se hitro in obsežno izloča v seč z glomerulno filtracijo, predvsem v obliki nespremenjenega zdravila. Razpolovna doba tobramicina v plazmi je približno dve uri, njegov očistek je 0,04 l/uro/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tobramicin se zelo slabo absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Pri velikih, parenteralnih odmerkih tobramicina so poročali o ledvični toksičnosti pri podganah in psih ter ototoksičnosti pri mačkah.

V predkliničnih študijah so pri podganah uporabili visoke sistemske odmerke tobramicina 30 mg/kg in 60 mg/kg intraperitonealno v času glavne organogeneze, kar je povzročilo povečanje glomerularne gostote in izgubo kortikalnega dela v ledvicah zarodkov in novorojenih podgan. Podobno veljajo aminoglikozidni antibiotiki pri drugih laboratorijskih živali za ototoksične. Dolgotrajno sistemsko zdravljenje mačk s tobramicinom v odmerkih 20 mg/kg, 40 mg/kg in 80 mg/kg na dan, danimi subkutano v času 30 tednov, je imelo za posledico od odmerka odvisno degeneracijo lasnih celic in podpornih senzornih struktur v ušesu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

borova kislina (E284)
natrijev sulfat, brezvodni (E514)
natrijev klorid
tiloksapol
benzalkonijev klorid
natrijev hidroksid ali žveplova(VI) kislina ali oboje (za uravnavanje pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Študij inkompatibilnosti niso izvedli.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapalni vsebnik z zaščito pred poseganjem v zdravilo, iz polietilena majhne gostote (LDPE) s polipropilensko navojno zaporko.

Škatla s kapalnim vsebnikom s 5 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01533/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 9. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 11. 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 10. 2024