

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TOBREX 3 mg/g mazilo za oko

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g mazila vsebuje 3 mg tobramicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo za oko

Zdravilo TOBREX mazilo za oko je belo do belkasto homogeno mazilo.

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 nanosite majhno količino (približno 1,5 cm) mazila v veznično vrečko (vrečki) prizadetega očesa (oči) dva ali trikrat na dan.

Pri hudi bolezni nanosite majhno količino (približno 1,5 cm) mazila v veznično vrečko (vrečki) prizadetega očesa (oči) na vsake tri do štiri ure v prvih dveh dneh, potem pa dva ali tri odmerke mazila na dan do prenehanja okužbe.

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

Zdravljenje običajno traja od 7 do 10 dni.

To mazilo za oko lahko uporabljate zvečer pred spanjem, v povezavi z uporabo zdravila TOBREX kapljice za oko, raztopina čez dan.

Pediatrična populacija

Zdravilo TOBREX mazilo za oko se lahko uporablja pri otrocih, starih 1 leto in starejših v enakih odmerkih kot pri odraslih. 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 mazilo 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.

Priporočljivo je, da bolnik pritisne na ustje solznega kanala ali nežno pripre veko po uporabi 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 tube in mazila preprečimo tako, da pazimo, da se z vrhom tube 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 mazilo za oko in sistemskimi aminoglikozidi je potrebna previdnost.

Potrebna je previdnost pri predpisovanju zdravila TOBREX mazilo 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 mazilo za oko povzroči razrast na zdravilo neobčutljivih organizmov, vključno z glivicami. Če pride do superinfekcije, je treba uvesti ustrezno terapijo.

Mazila za oko lahko upočasnijo celjenje roženičnih ran.

V času zdravljenja očesne okužbe uporaba kontaktnih leč ni priporočljiva.

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 sistemski 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 klinični pomen. Za tobramicin raziskave niso pokazale nobenih teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo se sme zdravilo TOBREX mazilo 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 sistemski 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. Odločiti 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 mazilo za oko na plodnost pri človeku niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TOBREX mazilo 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.

Tabelarični pregled 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:</i> anafilaktična reakcija
Očesne bolezni	<i>Neznana:</i> očesna alergija, draženje očesa
Bolezni kože in podkožja	<i>Neznana:</i> Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, osip

Opis izbranih neželenih učinkov

Resni nevrotoksični, ototoksični in nefrotoksični neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih, ki so tobramicin prejemali 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 ene tube. Klinično vidni znaki in simptomi prevelikega odmerjanja zdravila TOBEX mazilo 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 TOBEX mazilo 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

Klinične farmakokinetične študije niso bile opravljene z zdravilom TOBREX mazilo za oko. 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

klorobutanol
parafin, tekoči
vazelin, beli

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.

Ne shranjujte v hladilniku.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta tuba z epoksifenolno oblogo in polietilenskim vrhom ter polietilensko zaporko.

Škatla s tubo s 3,5 g mazila.

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/94/01533/001

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