

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TOBREX 3 mg/ml oční kapky, roztok

TOBREX 3 mg/ml oční mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tobrex, oční kapky, roztok

Jeden ml roztoku obsahuje tobramycinum 3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: benzalkonium-chlorid (0,1 mg/ml)

Jeden ml přípravku obsahuje průměrně 32 kapek.

Tobrex, oční mast

Jeden g masti obsahuje tobramycinum 3 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tobrex, oční kapky, roztok

Popis přípravku: bezbarvý až světle žlutý nebo hnědý roztok.

Tobrex, oční mast

Popis přípravku: bílá až téměř bílá homogenní mast.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba zevních infekcí oka a jeho adnex, způsobených bakteriemi citlivými na tobramycin, u dospělých a u dětí od 1 roku.

Studie *in vitro* prokázaly, že tobramycin působí na citlivé kmeny následujících mikrobů: stafylokoky, včetně *S. aureus* a *S. epidermidis*, a to i na kmeny rezistentní vůči penicilinu, streptokoky, včetně některých ze skupiny A beta-hemolytických kmenů, některé z nehemolytických kmenů a na některé kmeny *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, většinu kmenů *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* a *Haemophilus aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* a některé *Neisseria species*.

Studie citlivosti prokázaly, že v některých případech mohou vůči tobramycinu vykazovat citlivost i kmeny, které jsou rezistentní vůči gentamicinu.

Při používání přípravku má být vhodným způsobem monitorována bakteriální odpověď na léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

TOBREX oční kapky, roztok a TOBREX oční mast mohou být podávány dětem od 1 roku ve stejné dávce jako dospělým. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1. Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku do 1 roku nebyla stanovena a nejsou dostupné žádné údaje.

Tobrex, oční kapky, roztok

Použití u dospělých, včetně starších pacientů a dospívajících:

U mírných a středně těžkých infekcí se kape do spojivkového vaku postiženého oka (očí) 1 až 2 kapky v intervalu 4 hodiny, u těžkých infekcí 2 kapky každou hodinu. Po zlepšení stavu lze dávkování snížit.

Tobrex, oční mast

Použití u dospělých, včetně starších pacientů a dospívajících:

U mírných a středně těžkých infekcí se nanáší do spojivkového vaku postiženého oka (očí) 2-3krát denně proužek masti o délce cca 15 mm. U těžkých infekcí se tato dávka nanáší do spojivkového vaku postiženého oka (očí) v intervalu tří až čtyř hodin až do zlepšení stavu a poté má být dávkování snižováno až do ukončení léčby.

Obvyklá délka léčby bývá 7 – 10 dnů.

Tobrex, oční mast se může používat spolu s očními kapkami Tobrex: kapky během dne a mast při ulehnutí.

Způsob podání

Oční podání.

Tobrex, oční kapky, roztok

Pokud je po sejmutí víčka bezpečnostní kroužek uvolněný, je třeba jej před použitím přípravku odstranit.

Doporučuje se lehké zavření víčka a nasolakrimální okluze po aplikaci přípravku. Tím se může snížit systémová absorpce léčivých přípravků podávaných oční cestou, čímž se také sníží systémové nežádoucí účinky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze pro oční podání.

U některých pacientů se může objevit hypersenzitivita na lokálně podávané aminoglykosidy. Pokud se vyvine hypersenzitivita během používání tohoto léčivého přípravku, má být léčba přerušena.

Může se objevit zkřížená hypersenzitivita s jinými aminoglykosidy a je třeba zvážit možnost, že pacienti, kteří se stanou přecitlivělí na lokálně aplikovaný oční tobramycin, mohou být také přecitlivělí na další lokální a/nebo systémové aminoglykosidy.

U pacientů, kteří byli léčeni systémově podávaným tobramycinem, se vyskytly závažné nežádoucí reakce, včetně neurotoxicity, ototoxicity a nefrotoxicity. Je třeba zvýšená opatrnost při používání tobramycinu současně se systémovými aminoglykosidy (viz bod 4.8).

Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku TOBREX pacientům se známými nebo suspektními neuromuskulárními poruchami, jako jsou myasthenia gravis nebo Parkinsonova choroba. Aminoglykosidy mohou zhoršit svalovou slabost díky potenciálnímu účinku na neuromuskulární funkce.

Stejně jako u jiných antibiotik může dlouhodobé a opakované používání přípravku TOBREX vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů, včetně plísní. Pokud se vyvine superinfekce, má být zahájena vhodná léčba.

Oční mast může zpomalovat hojení poranění rohovky.

Při léčbě oční infekce se nošení kontaktních čoček nedoporučuje. Přípravek TOBREX, oční kapky, roztok obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby. Přípravek TOBREX, oční kapky, roztok mění barvu měkkých očních čoček. Je třeba se vyhnout kontaktu s měkkými kontaktními čočkami. Pokud je pacientům povoleno nošení kontaktních čoček, musí být informováni, aby si vyndali kontaktní čočky před aplikací přípravku TOBREX a aby počkali minimálně 15 minut před jejich opětovným nasazením.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Nebyly popsány žádné klinicky významné interakce pro topické podání do oka.

Souběžné nebo následné používání aminoglykosidů (tobramycin) a dalších systémových, perorálních nebo lokálně podávaných léčiv, jež mají neurotoxické, ototoxické nebo nefrotoxické účinky, může vést ke zvýšené toxicitě a je třeba se mu kdykoli je to možné vyhnout. .

V případě souběžné léčby s jinými lokálními očními přípravky je třeba mezi jednotlivými aplikacemi vyčkat zhruba 5 minut. Oční mast by se měla podávat jako poslední.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie k vyhodnocení účinku topicky podávaného přípravku TOBREX na fertilitu u lidí.

Těhotenství

Údaje o lokálním očním podávání tobramycinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při dávkách dostatečně přesahujících maximální dávku pro člověka při topickém očním podání přípravku obsahujícího tobramycin, proto tyto údaje mají omezenou klinickou relevanci. Nebylo prokázáno, že by tobramycin indukoval teratogenitu u potkanů nebo králíků (viz bod 5.3).

Přípravek TOBREX lze v těhotenství podávat, pokud je to klinicky indikováno.

Kojení

Není známo, zda se tobramycin vylučuje do lidského mateřského mléka po topickém očním podání. Není pravděpodobné, že by po topickém podání přípravku bylo v lidském mateřském mléce detekovatelné množství tobramycinu nebo že by bylo schopno vyvolat klinické účinky u kojení. Fyzikálně-chemická data pro léčivou látku tobramycin, obsaženou v léčivém přípravku TOBREX, nenaznačují signifikantní exkreci do mateřského mléka při lokálním očním podání. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit, nicméně pravděpodobnost rizika je velmi nízká a lze jej významně omezit opatřením ke snížení systémové absorpce uvedeným v bodu 4.2.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TOBREX nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Stejně jako u ostatních očních přípravků, může těsně po aplikaci dojít ke krátkodobému rozmazanému vidění, které by mohlo snížit schopnost řízení motorových vozidel a ovládání strojů. Pokud dojde po aplikaci k rozmazanému vidění, pacient musí vyčkat, dokud se vidění neprojasní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky v průběhu klinických studií s přípravkem TOBREX byly oční hyperemie a oční diskomfort, vyskytující se přibližně u 1,4 a 1,2 % pacientů.

Souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v průběhu klinických hodnocení s přípravkem TOBREX nebo po uvedení přípravku na trh a jsou klasifikovány podle následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky Terminologie MedDRA (v. 15.1)
Poruchy imunitního systému	Méně časté	hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Méně časté	bolest hlavy
Poruchy oka	Časté	oční diskomfort, oční hyperemie
	Méně časté	keratitida, korneální abraze, poruchy zraku, rozmazané vidění, erytém očního víčka, edém spojivky, edém očního víčka, bolest oka, suché oko, výtok z oka, svědění oka, zvýšené slzení
	Není známo	oční alergie, podráždění oka, svědění očních víček
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	kopřivka, dermatitida, maderóza, leukodermie, svědění, suchá kůže
	Není známo	vyrážka

Popis vybraných nežádoucích účinků

- U některých pacientů se může objevit hypersenzitivitu na lokálně podávané aminoglykosidy (viz bod 4.4).
- U pacientů, kteří byli léčeni systémově podávaným tobramycinem, se vyskytly závažné nežádoucí reakce, včetně neurotoxicity, ototoxicity a nefrotoxicity (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V důsledku vlastností tohoto přípravku nejsou očekávány žádné toxické účinky při předávkování tímto přípravkem do oka nebo při náhodném požití obsahu jedné lahvičky nebo tuby.

Lokální předávkování přípravku TOBEX lze odstranit výplachem oka (očí) vlažnou vodou. Léčba při podezření na požití je symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiinfektiva, antibiotika.

ATC kód: S01AA12.

Mechanismus účinku

Přípravek obsahuje tobramycin, což je rychle působící aminoglykosidové antibiotikum. Jeho primární účinek spočívá v inhibici sestavování polypeptidů a syntézy ribozomů bakteriálních buněk.

Mechanismus rezistence

Rezistence na tobramycin se vyskytuje prostřednictvím několika různých mechanismů, včetně (1) změn ribozomální podjednotky bakteriální buňky; (2) interference s transportem tobramycinu do buňky a (3) inaktivací tobramycinu řadou adenylačních, fosforylačních a acetylačních enzymů. Genetická informace pro tvorbu inaktivačních enzymů může být přenášena na bakteriálním chromosomu nebo plazmidech. Může se objevit zkřížená rezistence na jiné aminoglykosidy.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty a *in vitro* spektrum, jak je uvedeno níže, vychází ze systémového použití. Tyto hraniční hodnoty nemusí být použitelné pro lokální oční použití léčivého přípravku, protože jsou lokálně získány vyšší koncentrace a lokální fyzikální/chemické okolnosti mohou ovlivnit aktivitu přípravku v místě podání. V souladu s kritérii EUCAST jsou definovány následující hraniční hodnoty pro tobramycin:

• <i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
• <i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
• <i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
• <i>Staphylococcus spp.</i>	S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
• Druhově nesouvisející	S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Níže uvedené informace jsou pouze přibližným vodítkem pro pravděpodobnosti, zda mikroorganismus bude na přípravek TOBEX citlivý či nikoliv. Bakteriální druhy, které byly získány z vnějších očních infekcí, jako například u konjunktivitidy, jsou uvedeny níže.

Prevalence získané rezistence se může lišit v závislosti na geografickém území a v průběhu doby pro zvolené kmeny a je proto vhodné získat místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby by měla být vyhledána rada odborníka, pokud je lokální prevalence rezistence taková, že použití tobramycinu u minimálně některých typů infekcí bude sporné.

OBEČNÉ CITLIVÉ DRUHY

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Kocuria kristinae

Staphylococcus aureus (citlivý na methicilin - MSSA)

Staphylococcus haemolyticus (citlivý na methicilin - MSSH)

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Acinetobacter junii

Acinetobacter ursingii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Moraxella osloensis

Morganella morganii

Neisseria perflava

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia liquifaciens

DRUHY, PRO KTERÉ MŮŽE BÝT ZÍSKANÁ REZISTENCE PROBLÉM

Acinetobacter baumannii

Bacillus cereus

Bacillus thuringiensis

Kocuria rhizophila

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus (citlivý na methicilin - MRSH)

Staphylococcus, další koaguláza-negativní spp.

Serratia marcescens

Z PODSTATY REZISTENTNÍ ORGANISMY

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus sanguis

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Chryseobacterium indologenes

Haemophilus influenzae

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobní bakterie

Propionibacterium acnes

Pediatrická populace

Více než 600 dětských pacientů bylo zařazeno do 10 klinických hodnocení s tobramycinem ve formě očních kapek nebo oční masti v léčbě bakteriální konjunktivitidy, blefaritidy nebo blefarokonjunktivitidy. Věk těchto pacientů byl v rozmezí 1 až 18 let. Celkový bezpečnostní profil u dětských pacientů byl srovnatelný s profilem u pacientů dospělých. Vzhledem k chybějícím údajům nelze u dětí mladších než 1 rok doporučit žádné dávkování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tobramycin se špatně vstřebává z rohovky a spojivky a po lokálním podání tobramycinu se vstřebávají do oka minimální množství.

Vysoká koncentrace tobramycinu v přípravku TOBREX poskytuje tobramycin v místě infekce (povrch oka) v koncentracích, které jsou obecně daleko vyšší, než je MIC většiny rezistentních izolátů (MICs > 64 µg/ml; koncentrace tobramycinu v lidském oku po jednorázové dávce přípravku TOBREX je 848 ± 674 µg/ml, 1 minutu po podání dávky).

Koncentrace tobramycinu v slzách zdravého člověka zůstávají nad MIC₉₀ (16 µg/ml jak je popisováno u izolátů z oka) minimálně až 44 minut po podání dávky přípravku TOBREX.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Tobramycin se velmi špatně vstřebává z trávicího traktu. Vysoké parenterálně podané dávky tobramycinu způsobily renální toxicitu u potkanů a psů a ototoxicitu u koček.

Preklinické studie prokázaly, že vysoké systémové dávky tobramycinu podávané intraperitoneálně na hladině 30 a 60 mg/kg u potkanů během fáze hlavní organogeneze, vedly ke zvýšení glomerulární denzity a ztrátě kortikální zóny ledvin u plodů a mláďat potkanů. Podobně u dalších laboratorních zvířat jsou aminoglykosidová antibiotika považována za ototoxická. Dlouhodobá systémová léčba tobramycinem u koček, u kterých byl tobramycin podáván podkožně v dávkách 20, 40 a 80 mg/kg/den po dobu 30 týdnů vedla k degeneraci buněk srsti a podpůrných senzorických struktur v oku. Lidské oko je však nyní vnímáno jako anatomicky více chráněné a tím méně náchylné k poškození v důsledku léčby aminoglykosidovými antibiotiky než u zvířecích modelů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tobrex, oční kapky, roztok

Benzalkonium-chlorid (0,01%), kyselina boritá, síran sodný, chlorid sodný, tyloxapol, hydroxid sodný a/nebo kyselina sírová (k úpravě pH), čištěná voda.

Tobrex, oční mast

Chlorbutanol, tekutý parafin, bílá vazelína.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření: 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tobrex, oční kapky, roztok

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Tobrex, oční mast

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tobrex, oční kapky, roztok

Průhledná, nebo bílá LDPE lahvička s kapacím zařízením a šroubovacím uzávěrem, krabička.

Velikost balení: 5 ml

Tobrex, oční mast

Kovová tuba s protáhlou plastovou (HDPE) hubicí, šroubovací uzávěr, krabička.

Velikost balení: 3,5 g

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tobrex, oční kapky, roztok: 64/106/87-C

Tobrex, oční mast: 64/128/91-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Tobrex, oční kapky, roztok

Datum první registrace: 20. 2.1987

Datum posledního prodloužení registrace: 11.12.2013

Tobrex, oční mast

Datum první registrace: 15. 3.1991

Datum posledního prodloužení registrace: 11.12.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.11.2023