

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Клинична характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100605
Разрешение №	
ZG/MA/MP -	63940 / 15-11-2023
Съдебно №	

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тобрамизил 3 mg/g маз за очи  
Tobramysil 3 mg/g eye ointment

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 1 g маз: Тобрамицин / Tobramycin 3,0 mg (като сулфат/as sulfate).

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз за очи.

Описание - маз с бял до бледожълт цвят, с еднородна консистенция без агломерати и въздушни мехури.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на повърхностни инфекции на окото и неговите придатъци, причинени от чувствителни към тобрамицин щамове (вж. точка 5.1), при възрастни и деца над 1 година.

### 4.2. Дозировка и начин на употреба

#### Дозировка

*Употреба при юноши, възрастни и лица в старческа възраст*

Дозата и продължителността на лечение се определят от лекуващия лекар.

Препоръчителната доза при леки до умерено тежки инфекции е малко количество от лекарството (лентичка с дължина около 1,5 cm), което се поставя в конюнктивалния сак на засегнатото око/очи, два или три пъти дневно.

Препоръчителната доза при тежки инфекции е малко количество от лекарството (лентичка с дължина около 1,5 cm), което се поставя в конюнктивалния сак на засегнатото око/очи на всеки три до четири часа през първите два дни, след което два или три пъти дневно до излекуване на инфекцията.

Както и при други антибиотици, необходимо е да се прави периодична оценка на бактериалния отговор към провежданото лечение.

Обичайната продължителност на лечението е 7-10 дни.

Специални популации  
Чернодробно увреждане



Безопасността и ефикасността на тобрамицин маз за очи при пациенти с чернодробно увреждане не са установени.

*Бъбречно увреждане*

Безопасността и ефикасността на тобрамицин маз за очи при пациенти с бъбречно увреждане не са установени.

*Педиатрична популация*

Тобрамизил 3 mg/g маз за очи може да се използва при деца на и над 1 годишна възраст в същата дозировка както при възрастни. Има ограничени данни за педиатрични пациенти на възраст под 1 година. Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти на възраст под 2 месеца не са установени.

*Старческа възраст*

Като цяло не са наблюдавани клинични разлики по отношение на безопасността или ефикасността при пациенти в старческа възраст и други възрастни пациенти.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен само за локално очно приложение.

Препоръчва се или назолакримална оклузия или внимателно затваряне на клепача(ите) след приложение. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в окото лекарствени продукти и като резултат се намаляват системните нежелани лекарствени реакции.

В случай на съпътстваща терапия с други офталмологични лекарствени продукти за локално приложение е необходим интервал от минимум 5 минути помежду им. Мазта за очи трябва да се постави последна.

С оглед избягване на евентуално замърсяване на крайника или на самия продукт, не трябва да се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с върха на тубата. Тя трябва да се затваря веднага след употреба.

**4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към тобрамицин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

**4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Локалното приложение на аминогликозиди може да предизвика реакция на свръхчувствителност при някои пациенти. Степента на реакциите на свръхчувствителност може да варира от локални ефекти до обща реакция като еритем, сърбеж, уртикария, кожен обрив, анафилаксия, анафилактоидни реакции или булозни реакции. В случай на поява на такава реакция, употребата на лекарствения продукт трябва да се преустанови.

Възможно е развитие на кръстосана свръхчувствителност с други аминогликозидни антибиотици, затова трябва да се вземе предвид възможността пациентите чувствителни към локалното очно приложение на тобрамицин да са чувствителни и към други локално и/или системно приложени аминогликозиди.



Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност са наблюдавани при пациенти, подложени на системна терапия с тобрамицин. Препоръчва се повишено внимание в случай на едновременна терапия на локално със системно прилаган аминогликозид.

Трябва да се обърне внимание при предписване на Тобрамизил маз за очи на пациенти с известни или подозирани невромускулни разстройства като миастения гравис или болест на Паркинсон. Аминогликозидите могат да задълбочат мускулната слабост поради потенциалният им ефект върху невромускулната функция.

Както и при други антибиотици, продължителната употреба на Тобрамизил маз за очи може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително и гъбички. В случай на развитие на суперинфекция, трябва да бъде назначена подходяща терапия.

Приложението на мази за очи може да забави заздравяването на роговицата.

При наличие на очна инфекция е препоръчително да не се носят контактни лещи.

Този лекарствен продукт съдържа метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат, които могат да предизвикат алергични реакции (вероятно от забавен тип).

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са описани клинично значими взаимодействия при локално очно приложение.

Не са провеждани проучвания за възможните лекарствени взаимодействия.

Взаимодействия са докладвани след системно приложение на тобрамицин. Системна абсорбция на тобрамицин след локално очно приложение е ниска, поради което рискът от лекарствени взаимодействия е минимален.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Фертилитет

Не са провеждани проучвания, за да се оцени ефекта от локално очно приложение на тобрамицин маз за очи, върху фертилитета при мъже и жени. Тобрамицин не води до увреждане на фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

##### Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени, за да се даде информация за възможните рискове, свързани с използването на продукта (вж. точка 5.3). Тобрамизил маз за очи трябва да се използва по време на бременност, само ако е наистина необходимо.

Проучвания с тобрамицин върху репродуктивността при плъхове и зайци не показват данни за увреждане на плода след подкожно приложение на дози, надвишаващи повече от 45 пъти максималната препоръчвана доза за човек от 0,288 mg/kg дневно, базирана на площта на телесната повърхност (body surface area, BSA) (вж. точка 5.3 – Данни при животни).

Въз основа на данни от свързано проучване случай-контрола е направено заключение, че рискът от глухота при деца, родени от майки, които по време на бременността са получавали гентамицин,



неомицин и други аминогликозидни антибиотици, не може да се изключи, но степента му е оценена като малка. Ототоксичност, за която е известно че възниква след терапия с тобрамицин не е докладвана като ефект при вътреутробна експозиция. Въпреки това, токсичният ефект върху осми черепно-мозъчен нерв на плода е добре известен след експозиция на други аминогликозиди, което е възможно евентуално да възникне и при тобрамицин.

#### Кърмене

Не е известно дали тобрамицин се отделя в кърмата след локално очно приложение. Има ограничени публикувани данни при кърмещи жени, които показват, че тобрамицин се отделя в кърмата след интрамускулно приложение.

Малко вероятно е количеството тобрамицин след локално очно приложение на продукта да се открие в кърмата или да може да доведе до клинични ефекти при кърмачето. Въпреки това, рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или да се преустанови/да не се пристъпва към терапията с Тобрамизил 3 mg/g маз за очи, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата за майката от лечението.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тобрамизил маз за очи няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Възможна е поява на краткотрайно замъгляване или други смущения на зрението, които да повлияят способността за шофиране и работа с машини. Ако това се случи, пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни и тогава да шофира или да работи с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

В проведени клинични проучвания, най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са очна хиперемия и очен дискомфорт, проявяващи се при приблизително 1,4% и 1,1% от пациентите.

##### **Обобщение на нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания**

Нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания са изброени съгласно MedDRA по системно-органични класове. Следната конвенция е използвана при класифицирането на нежеланите ефекти по отношение на тяхната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

При групирането в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	<i>Нечести:</i> свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	<i>Нечести:</i> главоболие
Нарушения на очите	<i>Чести:</i> очен дискомфорт, очна хиперемия. <i>Нечести:</i> кератит, корнеална абразия, нарушение на зрението, замъглено зрение, оток на клепача, еритема на клепача, конюнктивален едем, сухота в окото, повишено слъзоотделяне, болка в окото, очен пруритус, очна секреция.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Нечести:</i> уртикария, дерматит, мадагаскарска левкодерма, пруритус, суха кожа.



### **Нежелани лекарствени реакции от спонтанни съобщения и случаи, описани в литературата (с неизвестна честота)**

Следващите нежелани лекарствени реакции произхождат от спонтанни съобщения по време на постмаркетинговия опит с тобрамицин маз за очи и случаи, описани в литературата. Тъй като тези реакции са докладвани доброволно от популация с неопределена големина, не е възможно достоверно да се оцени тяхната честота, поради което тя се категоризира като неизвестна. Нежеланите лекарствени реакции са изброени съгласно MedDRA по системно-органи класове. Във всеки системно-органи клас, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Нежелани реакции</b>
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция
Нарушения на очите	Алергия на очите, дразнене на очите, пруритус на клепачите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, обрив

#### Описание на избрани нежелани реакции

Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност са наблюдавани при пациенти, подлагани на системна терапия с тобрамицин (вж. точка 4.4).

При някои пациенти може да се появи чувствителност към аминогликозиди за локално приложение (вж. точка 4.4).

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +35 928903417  
уебсайт: www.bda.bg

#### **4.9. Предозиране**

При локално предозиране, Тобрамизил маз за очи може да се отстрани от окото (очите) чрез промиване с хладка вода.

Вземайки предвид характеристиките на този лекарствен продукт, не се очакват сериозни токсични реакции при предозирането му след поставяне в окото или при случайно поглъщане.

Клиничните прояви на предозиране могат да наподобяват нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при някои пациенти – точковиден кератит, еритем, повишено слъзоотделяне, оток и сърбеж на клепача.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**



Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, антиинфекционни средства, антибиотици, АТС код: S01AA12

#### Механизъм на действие

Тобрамицин е мощен, бързодействащ бактерициден аминогликозиден антибиотик. Той упражнява основния си ефект върху бактериалните клетки чрез инхибиране на полипептидното свързване и синтеза на нови белтъци от рибозомите.

#### Механизъм на резистентност

Резистентостта към тобрамицин настъпва по няколко различни механизма, включително (1) промени в рибозомните подединици вътре в бактериалната клетка; (2) интерференция на транспорта на тобрамицин вътре в клетката и (3) инактивация на тобрамицин чрез определени класове модифицирани ензими – аденилатни, фосфорилатни и ацетилатни. Генетичната информация за продукцията на инактивирани ензими може да бъде пренесена по бактериалните хромозоми или плазмидите. Може да настъпи кръстосана резистентност към други аминогликозиди.

#### Граници на тествана чувствителност

Граничните стойности и *in vitro* спектърът, споменат по-долу, са базирани на системната употреба. Тези гранични стойности може да не са приложими за локално очно приложение на лекарствения продукт, тъй като по-високи концентрации са получени локално и локалните физични/химични условия могат да повлияят активността на продукта на мястото на приложение. Според Европейската комисия по изпитване на антимикробната активност (EUCAST) следните гранични стойности са определени за тобрамицин:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus spp.* S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Not species-related S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

#### Клинична ефикасност срещу специфични патогени

По-долу изброената информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицин, приложен като маз за очи. Бактериални шамове, които са били идентифицирани при външни очни инфекции, като такива установени при конюнктивит, са представени тук.

Разпространението на придобитата резистентност за определени видове може да варира географски и във времето, поради което е желателно да има информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Може да се потърси експертно становище, когато локално преобладаващата резистентност е такава, че ползата от тобрамицин при някои видове инфекции е съмнителна.

#### **ОБИКНОВЕНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ЩАМОВЕ**

##### **Аеробни Грам-положителни микроорганизми**

*Bacillus megaterium*  
*Bacillus pumilus*  
*Corynebacterium macginleyi*



*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*

*Kocuria kristinae*

*Staphylococcus aureus* (methicillin чувствителни – MSSA)

*Staphylococcus epidermidis* (коагулазо-позитивни и –негативни)

*Staphylococcus haemolyticus* (methicillin чувствителни – MSSH)

*Streptococci* (вкл. някои бета-хемолитични видове от група А, някои нехемолитични видове и някои *Streptococcus pneumoniae*)

#### **Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми**

*Acinetobacter calcoaceticus*

*Acinetobacter junii*

*Acinetobacter ursingii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Escherichia coli*

*H. aegyptius*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Moraxella lacunata*

*Moraxella osloensis*

*Morganella morganii*

Някои видове *Neisseria*

*Proteus mirabilis*

Повечето *Proteus vulgaris* щамове

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia liquifaciens*

#### **Антибактериална активност срещу други аналогични патогени**

#### **Щамове, за които придобитата резистентност може да е проблем**

*Acinetobacter baumannii*

*Bacillus cereus*

*Bacillus thuringiensis*

*Kocuria rhizophila*

*Staphylococcus aureus* (methicillin резистентни – MSSA)

*Staphylococcus haemolyticus* (methicillin резистентни – MRSH)

*Staphylococcus*, other coagulase-negative spp.

*Serratia marcescens*

#### **Организми с наследена резистентност**

#### **Аеробни Грам-положителни микроорганизми**

*Enterococcus faecalis*

*Streptococcus mitis*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus sanguis*

#### **Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми**

*Chryseobacterium indologenes*





*Haemophilus influenzae*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

**Анаеробни бактерии**

*Propionibacterium acnes*

Проучвания за бактериална чувствителност показват, че в някои случаи микроорганизмите, резистентни към гентамицин, запазват чувствителност към тобрамицин.

Педиатрична популация

Данните от над 600 педиатрични пациенти (между 1 година и 18 години), описани в проведени 10 клинични проучвания с тобрамицин капки или маз за очи, използвани за лечение на бактериални конюнктивити, блефарити или блефароконюнктивити показва, че като цяло профилът на безопасност при педиатрични пациенти е сравним с този при възрастни пациенти. Поради липса на данни не може да бъде направена препоръка за дозиране при деца на възраст под 1 година.

**5.2. Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

Тобрамицин се абсорбира слабо през роговицата и конюнктивата. След локално очно приложение на 0,3% тобрамицин пиковата концентрация от 3 µg/ml във вътреочната течност се достига след 2 часа, последвана от бърз спад. Освен това, системната абсорбция на тобрамицин при хора след локално очно приложение е ниска. Независимо от това, локалното очно приложение на тобрамицин 0,3% осигурява  $527 \pm 428$  µg/ml тобрамицин в сълзите при хора след еднократна доза. Концентрацията върху очната повърхност като цяло надвишава MIC на повечето резистентни щамове (MICs > 64 µg/ml).

Разпределение

Системният обем на разпределение на тобрамицин е 0,26 l/kg при хора. Свързването на тобрамицин с човешките плазмени протеини е ниско, под 10%.

Биотрансформация

Тобрамицин се отделя с урината основно като непроменено лекарство.

Елиминиране

Тобрамицин се отделя бързо и пълно с урината чрез гломерулна филтрация, основно в непроменен вид. Системният клирънс е  $1,43 \pm 0,34$  ml/min/kg при пациенти с нормално телесно тегло след интравенозно приложение и системният клирънс намалява пропорционално на бъбречната функция. Плазменият елиминационен полуживот е приблизително два часа.

Линейност/нелинейност

Не е изследвана очната или системната експозиция на тобрамицин след локално очно приложение при нарастващи концентрации на приложената доза. Поради тази причина линейността на експозицията при локално очно приложение не може да се установи.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Не е установена специфична връзка фармакокинетика-фармакодинамика при тобрамицин. Публикуваните проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че тобрамицин проявява удължен постантибиотичен ефект, който ефективно потиска бактериалния растеж въпреки ниската концентрация.



Проучванията при системно приложение на тобрамицин съобщават за по-висока максимална концентрация при еднократно дневно приложение в сравнение с терапевтичните схеми с многократно дневно приложение. Съществуващите към момента доказателства предполагат, че системното приложение веднъж дневно е също толкова ефикасно, колкото и многократното дневно приложение. Тобрамицин притежава зависима от концентрацията антимикробна активност и по-голяма ефикасност с нарастване на нивата на антибиотика над MIC или минималната бактерицидна концентрация (MBC).

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Аминогликозидите, вкл. тобрамицин, се използват често при деца, бебета и новородени за лечение на сериозни Грам-отрицателни инфекции. Тобрамицин 0,3% маз за очи е одобрен за употреба при деца. Клиничната фармакология на тобрамицин при деца е описана след системно приложение.

#### *Пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

Няма промяна във фармакокинетиката на тобрамицин при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади възрастни пациенти.

#### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на тобрамицин маз за очи не е проучвана в тази пациентска популация.

#### *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на тобрамицин маз за очи не е проучвана в тази пациентска популация.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Неклинични данни, базирани на конвенционални проучвания на токсичността, генотоксичността или канцерогенността от повтарящи се дози локално очно приложение на продукта, показват, че няма специална опасност за хората от излагане на тобрамицин чрез локално очно приложение. За информация относно проучванията за токсичност за развитието вижте т. 4.6.

#### *Данни при животни*

В проучвания на ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци, на бременните животни е прилаган подкожно тобрамицин през периода на органогенезата в дози до 100 и съответно до 40 mg/kg дневно. Ембрио-фетална токсичност не е възникнала при нито един от видовете при максималната тествана доза, съответстваща на 56 и съответно 45 пъти максималната препоръчвана доза при човек, базирана на BSA.

В проучвания на пери- и постнаталното развитие при плъхове, подкожното приложение на до 100 mg/kg дневно тобрамицин през ранна бременност и в периода на кърмене, не се е отразило негативно на индекса за фертилитет, индекса за гестационна преживяемост, броя на животните в котилото, разпределението между половете, индекса за оцеляване на потомството постпартум или на телото на потомството. Съотношението на най-високата тествана доза към максималната препоръчвана доза при човек е 56 въз основа на BSA.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Метил парахидроксибензоат



Пропил парахидроксибензоат  
Парафин, течен  
Парафин, бял мек

#### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3. Срок на годност**

3 (три) години

Срок на годност след първо отваряне: 28 дни при температура под 25°C.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в плътно затворена опаковка.

#### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Лакирани алуминиеви туби с канпола, затворени с пластмасова капачка на винт.

Всяка опаковка съдържа една туба от 5 g заедно с листовка за пациента, поставени в картонена кутия.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Антибиотик-Разград АД  
бул. Априлско въстание № 68, офис 201  
7200, Разград  
България

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №: 20100605

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29.09.2010

Дата на последно подновяване: 08.10.2015

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**



Октомври, 2023 г.

