

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOBREX 3 mg/g unguent oftalmic

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram unguent oftalmic conține tobramicină 3 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent oftalmic

Unguent oftalmic omogen, de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul infecțiilor externe ale ochiului și anexelor sale, cauzate de microorganisme sensibile la tobramicină la adulți și copii cu vârsta de 1 an sau peste.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea la adolescenți și adulți, inclusiv vârstnici

În afecțiunile ușoare și moderate, o cantitate mică (aproximativ 1,5 cm) de unguent se aplică în sacul/sacii conjunctival/conjunctivali al ochiului/ochilor afectat/afecțați de 2-3 ori pe zi.

În afecțiunile severe, o cantitate mică (aproximativ 1,5 cm) de unguent se aplică în sacul/sacii conjunctival/conjunctivali al ochiului/ochilor afectat/afecțați la fiecare trei-patru ore în primele două zile, iar apoi se administrează de două-trei ori pe zi până la dispariția infecției.

Ca și în cazul altor antibiotice, se va urmări în mod adecvat răspunsul la tratament.

Durata tratamentului este de regulă 7-10 zile.

Unguentul oftalmic se poate utiliza în asociere cu TOBREX soluție oftalmică (seara se administrează unguentul, iar în timpul zilei se utilizează soluția).

După administrare, se recomandă închiderea ușoară a pleoapelor. Aceasta poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate oftalmic, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat la interval de 5 minute. Unguentul oftalmic trebuie administrat ultimul.

#### Utilizarea la copii și adolescenți

TOBEX unguent oftalmic poate fi utilizat la copii cu vârsta de 1 an sau peste, la aceeași doză ca la adulți. La copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 1 an sunt disponibile informații limitate. Siguranța și eficacitatea la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 2 luni nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 5.1.

#### Utilizarea la vârstnici

Între pacienții vârstnici și cei adulți nu au fost observate diferențe clinice generale privind siguranța sau eficacitatea.

#### Utilizarea în insuficiența hepatică și renală

TOBEX nu a fost studiat la aceste categorii de pacienți. Totuși, datorită absorbției sistemice scăzute a tobramicinei după administrarea topică a acestui medicament, nu este necesară ajustarea dozelor.

#### Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Pentru a evita contaminarea vârfului tubului și a unguentului oftalmic, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe.

Se recomandă ocluzia nazolacrimală sau închiderea ușoară a pleoapelor după administrare. Acest lucru poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate pe cale oculară, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La unii pacienți poate să apară hipersensibilitate după administrarea topică a aminoglicozidelor. Severitatea reacțiilor de hipersensibilitate poate varia de la efecte locale la reacții generalizate, cum sunt eritem, prurit, urticarie, erupții cutanate, anafilaxie, reacții anafilactice, sau reacții buloase.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, se va întrerupe administrarea produsului.

Poate apărea de asemenea sensibilitatea încrucișată la alte aminoglicozide. De asemenea, trebuie luată în considerare posibilitatea ca pacienții care devin sensibili la tobramicină administrată topic să fie sensibili și la alte aminoglicozide administrate topic și/sau sistemic.

În cazul pacienților cărora li s-au administrat sistemic aminoglicozide au fost raportate reacții adverse severe, inclusiv neurotoxicitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate. Administrarea concomitentă trebuie realizată cu precauție.

Ca și în cazul altor antibiotice, administrarea îndelungată a tobramicinei poate duce la proliferarea microorganismelor rezistente, inclusiv a fungilor. În caz de suprainfecție trebuie administrat tratament adecvat.

Unguentele oftalmice pot întârzia procesul de vindecare a leziunilor corneene.

Purtarea lentilelor de contact nu este recomandată în condițiile existenței unei infecții oculare. Au apărut reacții adverse grave, inclusiv neurotoxicitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate, la pacienții care au administrat terapie sistemică cu aminoglicozide. Se recomandă precauție la utilizarea Tobrex unguent oftalmic concomitent cu aminoglicozide sistemice.

Se recomandă precauție la prescrierea [Tobrex unguent oftalmic la pacienții cu tulburări neuromusculare cunoscute sau suspectate, cum sunt miastenia gravis sau boala Parkinson.

Aminoglicozidele pot agrava slăbiciunea musculară din cauza efectului lor posibil asupra funcției neuromusculare.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost raportate interacțiuni relevante din punct de vedere clinic în cazul administrării de topice oftalmice.

Nu au fost realizate studii privind interacțiunea.

Au fost raportate interacțiuni după administrarea sistemică a tobramicinei. Totuși, absorbția sistemică a tobramicinei după administrare topică oftalmică este atât de scăzută, încât riscul apariției interacțiunilor este minim.

În cazul utilizării concomitente a mai multor medicamente cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat la interval de 5 minute. Unguentele oftalmice vor fi ultimele administrate.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu a fost stabilită siguranța utilizării în timpul sarcinii și în perioada alăptării la om.

##### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectul administrării topice oftalmice a TOBEX asupra fertilității la om.

##### Sarcina

Nu există sau există date limitate privind administrarea topică oftalmică a tobramicinei la femeile în perioada de sarcină. Tobramicină traversează placentă după administrarea intravenoasă la femeile gravide. Nu este de așteptat ca tobramicina să cauzeze ototoxicitate în cazul expunerii intrauterine. Studiile la animale au demonstrat toxicitate reproductivă, la doze considerate suficient de mari față de doza maximă umană derivată din Tobradex, astfel încât să aibă o relevanță clinică limitată. Tobramicina nu a dovedit că induce teratogenitate la șobolani sau iepuri (vezi pct 5.3).

Un studiu în care au fost administrate aminoglicozide (inclusiv tobramicină) oral și parenteral a arătat că nu există un risc de afectare a fătului. Totuși, aminoglicozidele traversează bariera placentară, iar efectele asupra fătului și nou-născutului trebuie luate în considerare dacă o aminoglicozidă se administrează în timpul sarcinii. Deși nu există dovezi concludente că aminoglicozidele prezintă risc de teratogenitate, ototoxicitate sau nefrotoxicitate asupra fătului, trebuie presupus faptul că aceste efecte sunt posibile (vezi pct. 5.3 pentru rezultatele studiilor efectuate la animale).

TOBEX trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

##### Alăptarea

Tobramicina administrată în tratament sistemic la om se excretă în lapte în cantități care pot duce la un risc de afectare a sugarului.

Nu se cunoaște dacă tobramicina administrată topic oftalmic se excretă în laptele matern. Existența unui risc de afectare a sugarului nu poate fi exclusă.

Trebuie avută în vedere fie întreruperea alăptării fătului, fie întreruperea tratamentului femeii care alăptează sau renunțarea la tratament, luând în considerare evaluarea raportului beneficiu alăptării pentru copil/terapeutic matern.

După administrarea topică a tobramicinei, expunerea sistemică este scăzută, riscul este considerat scăzut, dar acestea trebuie avute în vedere la prescrierea produsului la femei care alăptează.

Deoarece multe medicamente se excretă în laptele uman, se întrerupe alăptatul pe perioada administrării tobramicinei.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TOBREX nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ca și în cazul administrării altor unguente oftalmice, încețoșarea tranzitorie a vederii sau alte tulburări ale vederii pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă după administrare apare încețoșarea vederii, pacientul trebuie să aștepte până când vederea revine la normal înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost hiperemia oculară și disconfortul ocular, înregistrate la aproximativ 1,4% și 1,2% din pacienți.

Tabelul reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu TOBREX, acestea fiind clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei categorii de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente: cefalee
Tulburări oculare	Frecvente: disconfort ocular, hiperemie oculară Mai puțin frecvente: keratită, abraziune corneeană, deteriorare a vederii, încețoșarea vederii, eritem al pleoapei, edem conjunctival, edem al pleoapei, durere oculară, xeroftalmie, secreții oculare, prurit ocular, creșterea secreției lacrimale, alergii oculare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente: urticarie, dermatită, madaroză, leucodermie, prurit, xerozis.

Alte reacții adverse identificate în perioada ulterioară comercializării sunt prezentate mai jos, Frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	reacție anafilactică
Tulburări oculare	alergie oculară, iritație oculară, prurit al pleoapelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	sindromul Stevens-Johnson, eritem polimorf, erupție cutanată

În cazul pacienților cărora li s-au administrat sistemic tobramicină au fost raportate reacții adverse severe, inclusiv neurotoxicitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate (vezi pct. 4.4).

La unii pacienți poate să apară hipersensibilitate după administrarea topică a aminoglicozidelor (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Datorită caracteristicilor acestui preparat, nu se preconizează efecte toxice în cazul unui supradozaj ocular sau în cazul ingerării accidentale a conținutului flaconului sau tubului.

Semnele și simptomele clinice aparente ale unei supradozări a TOBEX (keratită punctată, eritem, lăcrimare intensă, edem și prurit palpebral) pot fi similare cu efectele nedorite observate la unii pacienți.

O supradoză topică de tobramicină poate fi îndepărtată din ochi cu apă caldă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: preparate oftalmice, antiinfecțioase, antibiotice, codul ATC: S01AA12.

Tobramicina este un antibiotic aminoglicozidic puternic, cu spectru larg de activitate, cu activitate bactericidă pe microorganisme Gram-pozitiv și Gram-negativ. Tobramicina își exercită efectul asupra celulelor bacteriene prin inhibarea agregării și sintezei polipeptidelor în ribozomi.

Spectrul de activitate antibacteriană

Pentru diferențierea microorganismelor sensibile de cele moderat sensibile, și a celor moderat sensibile de cele rezistente, sunt propuse următoarele praguri ale CMI:  $S \leq 4$  mg/ml,  $R \geq 8$  mg/ml.

Prevalența rezistenței dobândite a speciilor selectate poate varia geografic și în funcție de timp, fiind recomandabilă accesarea informațiilor locale referitoare la rezistență, în special în cazul tratamentului unor infecții grave. Aceste informații oferă o orientare aproximativă asupra probabilității ca un microorganism să fie sensibil la tobramicina din TOBEX.

În cele ce urmează, sunt prezentate numai speciile bacteriene care sunt cel mai frecvent responsabile de apariția infecțiilor oculare externe, cum ar fi conjunctivita.

Valorile critice, clasificând tulpinile ca sensibile sau rezistente, au fost utile în aprecierea eficacității clinice a antibioticelor care se administrează sistemic. Totuși, când antibioticul se administrează topic în concentrații foarte mari direct la locul infecției, aceste valori critice nu mai sunt aplicabile. Majoritatea tulpinilor clasificate ca rezistente prin valorile critice sistemice sunt tratate topic cu succes.

Microorganismele care determină infecții superficiale ale ochiului tratate în studiile clinice sunt marcate cu un asterisc în lista de mai jos.

### **SPECII SENSIBILE**

#### **Microorganisme aerobe Gram-pozitiv**

*Corynebacterium\**

*Staphylococcus aureus*\*(sensibil la meticilină)  
Stafilococi, coagulazo-negativi\*(sensibili la meticilină)

### **Microorganismele aerobe Gram-negativ**

*Acinetobacter species*\*  
*Escherichia Coli*\*  
*Haemophilus influenzae*\*  
*Klebsiella\*species*  
*Moraxella species*  
*Morganella morganii*\*

*Pseudomonas aeruginosa*\*

### **SPECII REZISTENTE**

#### **Microorganismele aerobe Gram-pozitive**

*Staphylococcus*\* (rezistent la meticilină <sup>a)</sup>)  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus species*\*

<sup>a</sup>Frecvența rezistenței la meticilină în populația de stafilococi poate ajunge la 50% în unele țări din Europa.

*Notă:* după administrarea topică oftalmică, concentrațiile *in situ* sunt superioare celor plasmatiche. Există unele dubii referitoare la cinetica concentrațiilor *in situ*, referitoare la condițiile fizico-chimice locale care pot modifica activitatea antibiotică și stabilitatea *in situ* a medicamentului.

#### Copii și adolescenți

Peste 600 de copii și adolescenți au fost înrolați în 10 studii clinice cu tobramicină picături oftalmice, soluție sau unguent pentru tratamentul conjunctivitei bacteriene, blefaritei sau blefaroconjunctivitei. Acești pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani. În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost comparabil cu cel al pacienților adulți. Datorită lipsei de date pentru copiii cu vârstă mai mică de 1 an, nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Alte informații

Rezistența încrucișată cu alte aminoglicozide cum sunt gentamicină și tobramicină se datorează posibilității modificării acestora de către aceleași enzime, adeniltransferaza și acetiltransferaza. Aminoglicozidele pot fi totuși sensibile și la alte enzime modificatoare.

Cel mai frecvent mecanism al dobândirii rezistenței la aminoglicozide este inactivarea antibioticului prin intermediul enzimelor modificatoare codate prin transpozoni și din plasmide.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu au fost efectuate studii clinice de farmacocinetică cu TOBEX unguent oftalmic. Concentrațiile plasmatiche de tobramicină nu au fost cuantificabile la 9 din 12 pacienți cărora li s-a administrat o picătură de suspensie oftalmică conținând tobramicină 0,3% și dexametazonă 0,1% în fiecare ochi de patru ori pe zi timp de două zile consecutiv. Cea mai înaltă concentrație plasmatică care a putut fi determinată a fost de 0,25 μg/ml, valoare care este de opt ori mai mică decât concentrația de 2 μg/ml, cunoscută ca fiind sub pragul asociat cu riscul de nefrotoxicitate.

Tobramicina se excretă rapid și în cantități mari în urină prin filtrare glomerulară, în principal nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ două ore cu un clearance de 0,04 l/oră/kg și un volum de distribuție de 0,26 l/kg. Legarea tobramicinei de proteinele plasmatiche se realizează în proporție mică, mai puțin de 10%. Biodisponibilitatea orală a tobramicinei este scăzută (<1%).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Profilul de toxicitate sistemică al tobramicinei este bine stabilit. Expunerea sistemică la tobramicină în doze toxice, cu mult mai mari decât cele asociate administrării oftalmice, poate fi asociată cu nefrotoxicitate și ototoxicitate.

#### Mutagenitate

Studiile efectuate *in vitro* și *in vivo* cu tobramicină nu au arătat existența unui potențial mutagen.

#### Teratogenitate

Tobramicina trece bariera placentară în circulația fetală și fluidul amniotic. În studiile efectuate la animale gestante, la administrarea sistemică a unor doze mari de tobramicină în perioada organogenezei, s-a constatat apariția toxicității renale și a ototoxicității la feteși. Alte studii efectuate pe șobolani și iepuri cărora li s-a administrat parenteral tobramicină în doze de până la 100 mg/kg/zi (de 400 ori mai mari decât doza clinică maximă) au demonstrat absența efectelor negative asupra fertilității sau feteșului.

TOBREX se va administra în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial de acțiune asupra feteșului.

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului carcinogen al tobramicinei.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorobutanol  
Parafină lichidă  
Vaselină albă

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.  
28 zile după prima deschidere a tubului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un tub din aluminiu lăcuit în interior, prevăzut cu vârf aplicator din polietilenă, de culoare albă și închis cu capac din polietilenă, de culoare albă; tubul conține 3,5 g unguent oftalmic.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

NOVARTIS PHARMA GmbH  
Roonstrasse 25, D-90429, Nürnberg  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11113/2018/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie, 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.