

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IKOBEL 0,3% w/v, οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 3 mg τομπραμυκίνης.

Εκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 0,1 mg γλωριούχου βενζαλκόνιου (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IKOBEL ενδείκνυται για τη θεραπεία των επιφανειακών βακτηριακών λοιμώξεων του οφθαλμού και των εξαρτημάτων του, όπως η επιπεφυκίτιδα, οι οποίες προκαλούνται από βακτήρια που είναι ευαίσθητα στην τομπραμυκίνη σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 1 έτους και μεγαλύτερα.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Έφηβοι και ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ατόμων

Σε ήπιες έως μέτριας έντασης λοιμώξεις, η δόση είναι μία ή δύο σταγόνες στον επιπεφυκτικό σάκο κάθε πάσχοντος οφθαλμού κάθε τέσσερις ώρες.

Σε σοβαρή λοίμωξη, η δόση είναι μία ή δύο σταγόνες στον επιπεφυκτικό σάκο κάθε πάσχοντος οφθαλμού κάθε μία ώρα μέχρι να υπάρξει βελτίωση, οπότε θα μειωθεί η συχνότητα της χορήγησης πριν τη διακοπή.

Η θεραπεία εξατομικεύεται κατά την κρίση του θεράποντος οφθαλμιάτρου.

Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 7-10 ημέρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το IKOBEL μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω στην ίδια δόση με τους ενήλικες. Τα υπάρχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με το IKOBEL σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής συστηματικής απορρόφησης της τομπραμυκίνης μετά από την τοπική χορήγηση αυτού του προϊόντος, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσολογίας.

Τρόπος χορήγησης

Για οφθαλμική χρήση μόνο. Όχι για ένεση μέσα στον οφθαλμό.

Η φιάλη πρέπει να διατηρείται καλά κλεισμένη, όταν δεν χρησιμοποιείται. Μετά την αφαίρεση του πώματος, και εφόσον το περιλαίμιο ασφαλείας είναι χαλαρό, θα πρέπει να αφαιρείται προτού χρησιμοποιηθεί το φάρμακο.

Συνιστάται απαλό κλείσιμο των βλεφάρων και ρινοδακρυϊκή απόφραξη μετά από τη χορήγηση. Αυτό μπορεί να μειώσει τη συστηματική απορρόφηση των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μέσω της οφθαλμικής οδού και να οδηγήσει σε μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά προϊόντα, θα πρέπει να μεσολαβεί ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών μεταξύ των διαδοχικών χορηγήσεων. Οι οφθαλμικές αλοιφές θα πρέπει να χορηγούνται τελευταίες. Για να προληφθεί η επιμόλυνση του σταγονομετρικού ρύγχους και του διαλύματος, πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε να μην αγγίζονται τα βλέφαρα, οι γύρω περιοχές ή άλλες επιφάνειες με το σταγονομετρικό ρύγχος της φιάλης.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να παρουσιαστεί ευαισθησία σε τοπικά χορηγούμενες αμινογλυκοσίδες. Η σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας μπορεί να ποικίλλει από τοπικές επιδράσεις έως γενικευμένες αντιδράσεις όπως ερύθημα, κνησμός, κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, αναφυλαξία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις ή πομφολυγώδεις αντιδράσεις. Εάν παρατηρηθεί αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη χρήση αυτού του φαρμάκου, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Μπορεί να παρουσιαστεί διασταυρούμενη υπερευαισθησία σε άλλες αμινογλυκοσίδες και θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ότι οι ασθενείς που είναι ευαίσθητοι στην τοπική οφθαλμική τομπραμυκίνη μπορεί επίσης να είναι ευαίσθητοι σε άλλες τοπικά και/ή συστηματικά χορηγούμενες αμινογλυκοσίδες.

Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της νευροτοξικότητας, της ωτοτοξικότητας και της νεφροτοξικότητας έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία με τομπραμυκίνη. Συνιστάται προσοχή, όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα.

Όπως και με άλλα σκευάσματα αντιβιοτικών, η παρατεταμένη χρήση του IKOBEL μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των μυκήτων. Εάν συμβεί επιμόλυνση, θα πρέπει να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία.

Όπως με άλλα αντιβιοτικά, θα πρέπει να γίνεται κατάλληλη παρακολούθηση της βακτηριακής απόκρισης στη θεραπεία.

Η χρήση φακών επαφής δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας μιας οφθαλμικής λοίμωξης. Το IKOBEL περιέχει χλωριούχο βενζαλκόνιο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του οφθαλμού και είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Η επαφή με μαλακούς φακούς επαφής θα πρέπει να αποφεύγεται. Στην περίπτωση που επιτρέπεται στους ασθενείς να φορούν φακούς επαφής, πρέπει να τους συμβουλευτείτε να βγάλουν τους φακούς επαφής πριν από την εφαρμογή του προϊόντος και να περιμένουν τουλάχιστον 15 λεπτά πριν τους ξαναφορέσουν.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την τοπική οφθαλμική χορήγηση.

Έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με την τομπραμυκίνη μετά από συστηματική χορήγηση. Ωστόσο, η συστηματική απορρόφηση της τομπραμυκίνης μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι τόσο χαμηλή, ώστε ο κίνδυνος οποιασδήποτε αλληλεπίδρασης είναι ελάχιστος.

Σε περίπτωση που χορηγείται ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά θα πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε να παρακολουθείται η συνολική συγκέντρωση στο πλάσμα, προκειμένου να διασφαλίζεται ότι διατηρείται ένα κατάλληλο θεραπευτικό επίπεδο.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της χρήσης κατά την κύηση σε ανθρώπους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν είναι διαθέσιμα ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την τοπική οφθαλμική χρήση της τομπραμυκίνης σε έγκυες γυναίκες. Η τομπραμυκίνη περνάει από τον πλακούντα στο έμβryo μετά από ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση σε έγκυες γυναίκες. Η τομπραμυκίνη δεν αναμένεται να προκαλέσει ωτοτοξικότητα λόγω έκθεσης *in utero*. Μία μελέτη με από του στόματος και παρεντερικά χορηγούμενες αμινογλυκοσίδες (συμπεριλαμβανομένης της τομπραμυκίνης) σε έγκυες γυναίκες δεν έδειξε ανιχνεύσιμο κίνδυνο για το έμβryo.

Η συστηματική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες έχει προκαλέσει βλάβη στο ακουστικό νεύρο και έχει οδηγήσει σε κώφωση. Επειδή η συστηματική απορρόφηση μετά την τοπική ενστάλαξη μέσα στον οφθαλμό είναι χαμηλή, ο κίνδυνος κρίνεται ότι είναι μικρός όταν χρησιμοποιείται τομπραμυκίνη. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε επίπεδα έκθεσης που θεωρούνταν αρκετά υψηλότερα από τη μέγιστη οφθαλμική δόση στον άνθρωπο που μεταφέρεται από την τομπραμυκίνη, έτσι ώστε να έχουν περιορισμένη κλινική σημασία. Η τομπραμυκίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι επάγει τερατογένεση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Το IKOBEL δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Η ασφάλεια για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η τομπραμυκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα μετά από συστηματική χορήγηση. Δεν είναι γνωστό εάν η τομπραμυκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση. Δεν είναι πιθανό η ποσότητα της τομπραμυκίνης να είναι ανιχνεύσιμη στο ανθρώπινο γάλα ή ικανή να προκαλέσει κλινικές επιδράσεις στο βρέφος μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση. Ωστόσο, δε μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με IKOBEL, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να αξιολογήσουν την επίδραση από τοπική οφθαλμική χορήγηση του IKOBEL στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Παροδικά θαμπή όραση ή άλλες διαταραχές της όρασης μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν παρουσιαστεί θαμπή όραση μετά από την ενστάλαξη, ο ασθενής πρέπει να περιμένει μέχρις ότου καθαρίσει η όρασή του πριν οδηγήσει ή χειριστεί μηχανήματα.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν υπεραιμία του οφθαλμού και δυσφορία του οφθαλμού, που παρουσιάζονται σε περίπου 1,4% και 1,2% των ασθενών.

Περίληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία της τομπραμυκίνης στην αγορά και ταξινομούνται σύμφωνα με τον εξής κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) ή μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	υπερευαισθησία
	Μη γνωστής συχνότητας	αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	δυσφορία του οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού, ερεθισμός του οφθαλμού
	Όχι συχνές	στικτή κερατίτιδα, κερατίτιδα, εκδορά του κερατοειδούς, διαταραχή της όρασης, θαμπή όραση, αλλεργία του οφθαλμού, ερύθημα του βλεφάρου, κνησμός του οφθαλμού, οίδημα του επιπεφυκότα, οίδημα του βλεφάρου, πόνος του οφθαλμού, ξηροφθαλμία, οφθαλμικό έκκριμα, διαταραχή του βλεφάρου, δακρύρροια αυξημένη
	Μη γνωστής συχνότητας	κνησμός των βλεφάρων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	κνίδωση, δερματίτιδα, μαδάρωση, λευκοδερμία, κνησμός, ξηροδερμία
	Μη γνωστής συχνότητας	σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, εξάνθημα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της νευροτοξικότητας, της ωτοτοξικότητας και της νεφροτοξικότητας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία με τομπραμυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να παρουσιαστεί ευαισθησία σε τοπικά χορηγούμενες αμινογλυκοσίδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται παρακάτω.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9. Υπερδοσολογία

Λόγω των χαρακτηριστικών αυτού του ιδιοσκευάσματος, καμία τοξική επίδραση δεν αναμένεται με μία οφθαλμική υπερδοσολογία αυτού του προϊόντος ή σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης του περιεχομένου μιας φιάλης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική Κατηγορία: Οφθαλμικά, αντιμικροβιακά, αντιβιοτικά Κωδικός ATC: S01AA12

Μηχανισμός δράσης

Η τομπραμυκίνη είναι ένα ισχυρό, ευρέος φάσματος, ταχείας δράσεως, βακτηριοκτόνο, αμινογλυκοσιδικό αντιβιοτικό. Ασκεί την κύρια δράση του στα βακτηριακά κύτταρα, αναστέλλοντας τη σύνδεση και σύνθεση πολυπεπτιδίων στο ριβόσωμα.

Μηχανισμός αντίστασης

Η αντίσταση στην τομπραμυκίνη συμβαίνει μέσω δύο κύριων μηχανισμών: (α) της παρεμβολής στη μεταφορά της τομπραμυκίνης μέσα στο κύτταρο, και (β) της απενεργοποίησης της τομπραμυκίνης από διάφορα τροποποιητικά των αμινογλυκοσιδίων ένζυμα, όπως αδευυλάσες, φωσφορυλάσες και ακετυλάσες. Οι γενετικές πληροφορίες για την παραγωγή ενζύμων απενεργοποίησης μπορούν να βρίσκονται στο βακτηριακό χρωμόσωμα ή σε πλασμίδια. Μπορεί να εμφανιστεί διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ των αμινογλυκοσιδίων.

Όρια ευαισθησίας και αντοχής

Τα όρια ευαισθησίας και αντοχής και το *in vitro* εύρος, όπως αναφέρεται παρακάτω, βασίζονται στη συστηματική χρήση. Αυτά τα όρια ευαισθησίας και αντοχής μπορεί να μην ισχύουν για την τοπική οφθαλμική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, καθώς τοπικά προκύπτουν υψηλότερες συγκεντρώσεις και οι τοπικές φυσικές/χημικές καταστάσεις μπορούν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα του προϊόντος στο σημείο χορήγησης. Σύμφωνα με το EUCAST, τα ακόλουθα όρια ευαισθησίας και αντοχής ορίζονται για την τομπραμυκίνη:

- *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
- Ανεξαρτήτου είδους S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L

Αποτελεσματικότητα έναντι συγκεκριμένων παθογόνων

Οι πληροφορίες που αναφέρονται παρακάτω παρέχουν μόνο κατά προσέγγιση οδηγίες για το κατά πόσο είναι πιθανό οι μικροοργανισμοί να είναι ευαίσθητοι στην τομπραμυκίνη που περιέχεται στο προϊόν. Εδώ παρουσιάζονται τα βακτηριακά είδη που έχουν απομονωθεί από εξωτερικές λοιμώξεις του οφθαλμού, όπως η επιπεφυκίτιδα. Η αποτελεσματικότητα της τομπραμυκίνης έναντι των μικροοργανισμών που αναφέρονται παρακάτω καταδείχθηκε σε *in vitro* μελέτες. Η εξάπλωση της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη, και είναι

επιθυμητές τοπικές πληροφορίες για την αντοχή, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Εάν αυτό είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικού, όταν η τοπική εξάπλωση της αντοχής είναι τέτοια, ώστε να είναι αμφισβητήσιμο το όφελος της τομπραμυκίνης, σε ορισμένους τουλάχιστον τύπους λοιμώξεων.

ΣΥΧΝΑ ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΕΙΔΗ

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί:

- *Corynebacterium* spp.
- *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη – MSSA)
- *Staphylococcus epidermidis* (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη)
- Άλλοι κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί:

- *Acinetobacter calcoaceticus*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus aegyptius*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Morganella morganii*
- *Moraxella lacunata*
- Ορισμένα είδη *Neisseria*
- *Proteus mirabilis*
- Τα περισσότερα στελέχη του *Proteus vulgaris*
- *Pseudomonas aeruginosa*

ΕΓΓΕΝΩΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

- *Enterococcus* spp.
- *Staphylococcus aureus* (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη – MRSA)
- *Staphylococcus epidermidis* (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus* spp.

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

- *Burkholderia cepacia*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

- Αυστηρά αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Άλλοι μικροοργανισμοί

- *Chlamydia* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Rickettsia* spp.

Μελέτες βακτηριακής ευαισθησίας δείχνουν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, οι μικροοργανισμοί που είναι ανθεκτικοί στη γενταμικίνη διατηρούν την ευαισθησία στην τομπραμυκίνη.

Δεδομένα από κλινικές μελέτες

Αθροιστικά δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες παρουσιάζονται στην παράγραφο 4.8.

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Δεν έχουν παρατηρηθεί συνολικές κλινικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των ηλικιωμένων και άλλων πληθυσμών ενηλίκων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πάνω από 600 παιδιατρικοί ασθενείς περιελήφθησαν σε 10 κλινικές μελέτες με οφθαλμικές σταγόνες ή οφθαλμική αλοιφή τομπραμυκίνης για τη θεραπεία βακτηριακής επιπεφυκίτιδας, βλεφαρίτιδας ή βλεφαροεπιπεφυκίτιδας. Η ηλικία των ασθενών αυτών κυμαινόταν από 1 έως 18 έτη. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συγκρίσιμο με εκείνο των ενηλίκων ασθενών. Για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους, δεν μπορεί να γίνει σύσταση στη δοσολογία, λόγω έλλειψης δεδομένων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η τομπραμυκίνη απορροφάται σε χαμηλά επίπεδα στον κερατοειδή και τον επιπεφυκότα, όταν χορηγείται μέσω της τοπικής οφθαλμικής οδού. Μετά από τοπική χορήγηση 0,3% w/v τομπραμυκίνης επιτεύχθηκε μέγιστη συγκέντρωση 3 µg/mL στο υδατοειδές υγρό μετά από 2 ώρες, η οποία ακολουθήθηκε από ταχεία μείωση. Επιπλέον, η συστηματική απορρόφηση της τομπραμυκίνης στον άνθρωπο είναι χαμηλή μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση. Ωστόσο, η τοπική οφθαλμική τομπραμυκίνη 0,3% w/v μεταφέρει 527 ± 428 µg/mL τομπραμυκίνης στα ανθρώπινα δάκρυα μετά από μία δόση. Η οφθαλμική επιφανειακή συγκέντρωση γενικά υπερβαίνει την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) των περισσότερων ανθεκτικών στελεχών που έχουν απομονωθεί (MIC > 64 µg/mL).

Κατανομή

Ο συστηματικός όγκος κατανομής είναι 0,26 L/kg στον άνθρωπο. Η σύνδεση της τομπραμυκίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι χαμηλή, σε ποσοστό 0-30%.

Βιομετασχηματισμός

Η τομπραμυκίνη απεκκρίνεται στα ούρα κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο.

Αποβολή

Η τομπραμυκίνη απεκκρίνεται ταχέως και σε μεγάλο βαθμό στα ούρα μέσω της σπειραματικής διήθησης, κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο. Η συστηματική κάθαρση της τομπραμυκίνης ήταν $1,45 \pm 0,19$ mL/min×kg για τους ασθενείς με φυσιολογικό βάρος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και η συστηματική της κάθαρση μειώθηκε αναλογικά προς τη νεφρική λειτουργία. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τομπραμυκίνης είναι περίπου 2 ώρες.

Γραμμική/μη γραμμική φαρμακοκινητική

Η οφθαλμική ή η συστηματική απορρόφηση με αυξανόμενες χορηγούμενες συγκεντρώσεις μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση της τομπραμυκίνης δεν έχουν ελεγχθεί. Επομένως, η γραμμικότητα της έκθεσης με την τοπική οφθαλμική δόση δεν μπορεί να καθοριστεί.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής (ΦΚ/ΦΔ)

Δεν έχει προσδιοριστεί συγκεκριμένη σχέση ΦΚ/ΦΔ για την τομπραμυκίνη. Δημοσιευμένες *in vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η τομπραμυκίνη παρουσιάζει παρατεταμένη δράση μετά από τη χορήγησή της, η οποία καταστέλλει αποτελεσματικά τη βακτηριακή ανάπτυξη, παρά τις χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Μελέτες συστηματικής χορήγησης της τομπραμυκίνης έχουν αναφέρει υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις με το σχήμα μίας εφάπαξ ημερήσιας δόσης σε σύγκριση με το

σχήμα πολλαπλών ημερήσιων δόσεων. Ωστόσο, με βάση τις τρέχουσες ενδείξεις, η συστηματική χορήγηση μίας εφάπαξ ημερήσιας δόσης είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χορήγηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων. Η τομπραμυκίνη παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται με αυξανόμενα επίπεδα αντιβιοτικού πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) ή την ελάχιστη βακτηριοκτόνο συγκέντρωση (MBC).

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της τομπραμυκίνης με τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων δεν έχει μελετηθεί στους συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών.

Επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική

Δεν υπάρχει αλλαγή στη φαρμακοκινητική της τομπραμυκίνης στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους ενήλικες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι αμινογλυκοσίδες, συμπεριλαμβανομένης της τομπραμυκίνης, έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά σε παιδιά, βρέφη και νεογνά για τη θεραπεία σοβαρών Gram-αρνητικών λοιμώξεων. Το IKOBEL είναι εγκεκριμένο για χρήση σε παιδιά. Η κλινική φαρμακολογία της τομπραμυκίνης σε παιδιά έχει περιγραφεί μετά από τη συστηματική χορήγηση. Η ολική κάθαρση αυξανόταν και ο όγκος κατανομής μειωνόταν με την ηλικία, ενώ βρέθηκαν χαμηλότερες τιμές C_{max} σε σχέση με τους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο από τοπική οφθαλμική έκθεση στην τομπραμυκίνη, με βάση μελέτες τοπικής οφθαλμικής τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης. Επιδράσεις σε μη κλινικές αναπαραγωγικές και αναπτυξιακές μελέτες με τομπραμυκίνη παρατηρήθηκαν μόνο σε επίπεδα έκθεσης που θεωρήθηκαν αρκετά υψηλότερα από τη μέγιστη οφθαλμική δόση στον άνθρωπο, καταδεικνύοντας μικρή συσχέτιση με την κλινική χρήση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο βενζαλκόνιο

Βορικό οξύ

Θεικό νάτριο

Χλωριούχο νάτριο

Κεκαθαρισμένο ύδωρ.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες σε θερμοκρασία δωματίου.

Απορρίπτεται 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το ΙΚΟΒΕΛ είναι ένα άχρωμο διάλυμα που διατίθεται σε μία συσκευασία, η οποία περιλαμβάνει μία φιάλη των 5 mL με σταγονομετρικό ρύγχος και βιδωτό πόμα.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα και Ειδικής Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο
RAFARM AEBE,
Κορίνθου 12,
154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα
Τηλ.: +30 210 6776550-1

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 76665/16/24-05-2017

Κύπρος: S00264

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: **10 Σεπτεμβρίου 1986**

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: **6 Φεβρουαρίου 2007**

Κύπρος:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: **20 Οκτωβρίου 2006**

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: **29 Νοεμβρίου 2016**

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ