

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tobradex 1 mg/3 mg v 1 ml kapljice za oko, suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml kapljic za oko vsebuje 1 mg deksametazona in 3 mg tobramicina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml kapljic za oko vsebuje 0,1 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, suspenzija

Zdravilo Tobradex kapljice za oko je bela do sivo bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje in zdravljenje vnetja in preprečevanje okužbe po operaciji katarakte pri odraslih in otrocih, starih 2 leti in starejših.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri mladostnikih in odraslih, vključno s starostniki

Ena ali dve kapljici v veznično vrečko (vrečki) na vsake štiri do šest ur. V prvih 24 do 48 urah lahko odmerek povečate na eno do dve kapljici na vsaki dve uri. Pogostnost postopoma zmanjšujte glede na izboljšanje kliničnih znakov. Pazite, da ne boste s terapijo prenehali prehitro.

V primeru hude bolezni je odmerek ena do dve kapljici vsako uro, dokler vnetje ne bo pod nadzorom, potem pa postopoma zmanjšujte pogostnost na eno do dve kapljici na vsaki dve uri v času 3 dni. Nato uporabljajte eno do dve kapljici na vsake štiri ure v času 5 do 8 dni in na koncu eno do dve kapljici vsak dan v času zadnjih 5 do 8 dni, če menite, da je potrebno.

Po operaciji katarakte je odmerek ena kapljica štirikrat na dan, od dneva po posegu in še največ 24 dni. Zdravljenje lahko uvedete dan pred posegom z eno kapljico štirikrat na dan in nadaljujete z eno kapljico po posegu, potem pa štirikrat na dan še največ 23 dni. Po potrebi lahko povečate pogostnost na eno kapljico na vsaki dve uri v prvih dveh dneh terapije.

Priporočljivo je rutinsko spremljanje očesnega tlaka.

Pediatrična populacija

Zdravilo Tobradex kapljice za oko se lahko uporablja pri otrocih, starih 2 leti in starejših v enakih odmerkih kot pri odraslih. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1. Varnost in učinkovitost zdravila Tobradex kapljice za oko pri otrocih, starih manj kot 2 leti še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro

Zdravila Tobradex kapljice za oko niso raziskovali pri teh skupinah bolnikov. Zaradi majhne sistemske absorpcije tobramicina in deksametazona po lokalni uporabi ni potrebno prilagajanje odmerkov.

Način uporabe

Samo za okularno uporabo.

Če je varnostni obroček po odstranitvi zaporke ohlapen, ga je treba pred uporabo zdravila odstraniti.

Bolnik mora pred uporabo dobro pretresti kapalni vsebnik.

Kontaminacijo kapalnega vsebnika in suspenzije preprečimo tako, da pazimo, da se z vrhom kapalnega vsebnika ne dotaknemo vek, kože v bližini ali drugih površin.

Priporočljivo je tudi, da bolnik nežno pripre veko in pritisne na ustje solznega kanala po vkapanju zdravila. Tako lahko zmanjšamo sistemsko absorpcijo okularno uporabljenih zdravil in tudi sistemske neželene učinke zdravila.

Če bolnik uporablja več kot eno lokalno očesno zdravilo, naj jih uporablja z razmikom najmanj 5 minut. Mazila za oko naj uporabi nazadnje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Herpes simpleks keratitis.

Vakcinija, varičela in druge virusne okužbe roženice ali veznice.

Glivične bolezni očesnih struktur ali nezdravljene parazitske očesne okužbe.

Mikobakterijske očesne okužbe.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri nekaterih bolnikih lahko nastopi občutljivost na lokalno uporabljene aminoglikozide, običajno v obliki srbenja vek, otekanja in eritema veznice. Jakost preobčutljivostnih reakcij je lahko različna, od lokalnih učinkov do splošnih reakcij, kot so eritem, srbenje, koprivnica, 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 na druge aminoglikozidne antibiotike. Treba je upoštevati možnost, da bolniki, ki postanejo preobčutljivi na lokalni tobramicin, postanejo preobčutljivi tudi na druge lokalne in/ali sistemske aminoglikozide.

Resni nevrotoksični, ototoksični in nefrotoksični neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih, ki so prejeli sistemsko aminoglikozidno terapijo. Pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Tobradex kapljice za oko in sistemskimi aminoglikozidi je potrebna previdnost.

Potrebna je previdnost pri predpisovanju zdravila Tobradex kapljice za oko bolnikom z znanima nevromuskularnima boleznima, kot sta miastenija gravis ali Parkinsonova bolezen, ali sumom nanju. Aminoglikozidi lahko poslabšajo mišično oslabelost zaradi svojega vpliva na živčno-mišično delovanje.

Daljša uporaba lokalnih okularnih kortikosteroidov (t.j. daljša od najdaljšega zdravljenja v kliničnih preskušanjih [24 dni]) ali večja pogostnost uporabe lahko povzroči očesno hipertenzijo in/ali glavkom s poškodbo vidnega živca, z zmanjšano ostrino vida in z izpadi vidnega polja ter nastanek posterorne subkapsularne katarakte. Pri bolnikih, ki se zdravijo z okularnim kortikosteroidom daljši čas, je potrebno redno in pogostno spremljanje očesnega tlaka.

Redno in pogostno spremljanje očesnega tlaka je še posebej pomembno pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo zdravila z deksametazonom, ker je lahko pri otrocih, ki so mlajši od 6 let, navzoče večje tveganje za s kortikosteroidi povzročeno očesno hipertenzijo in se lahko pri njih odziv na prejemanje kortikosteroidov pojavi prej kot pri odraslih bolnikih. Zaradi tveganja za hitrejše in večje s kortikosteroidi povzročeno povečanje očesnega tlaka pri pediatričnih bolnikih je torej treba skrbno pretehtati pogostnost in trajanje zdravljenja ter bolnikom spremljati očesni tlak že od začetka zdravljenja.

Tveganje za s kortikosteroidi povzročen zvišan očesni tlak in/ali za nastanek katarakte je večje tudi pri bolnikih, ki so bolj nagnjeni k temu (npr. pri tistih s sladkorno boleznijo).

Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi bolnika k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.

Po intenzivnem ali dolgotrajnem neprekinjenem zdravljenju pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu, vključno z otroci in bolniki, zdravljenimi z zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem in kobicistatom), se lahko razvije Cushingov sindrom in/ali supresija nadledvične žleze v povezavi s sistemsko absorpcijo deksametazona za okularno uporabo (glejte poglavje 4.5). V takšnih primerih je treba zdravljenje ukinjati postopoma.

Kortikosteroidi lahko zmanjšajo odpornost na bakterijske, virusne, glivične ali parazitske okužbe in prikrijejo njihove klinične znake.

Pri trdovratni razjedi roženice je treba pomisliti na možnost glivične okužbe. Če se glivična okužba pojavi, je treba zdravljenje s kortikosteroidi ukiniti.

Daljša uporaba antibiotikov, kot je npr. tobramicin, lahko vodi v prehitro rast neobčutljivih organizmov, vključno z glivicami. Če se superinfekcija pojavi, je treba prekiniti uporabo in uvesti alternativno zdravljenje.

Lokalni očesni kortikosteroidi lahko upočasnijo celjenje ran na roženici. Tudi za lokalna nesteroidna protivnetna zdravila je znano, da upočasnijo ali zapoznijo celjenje. Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in lokalnih kortikosteroidov lahko poveča možnost za težave s celjenjem (glejte poglavje 4.5).

Znano je, da se lahko pri boleznih, ki povzročajo tanjšanje roženice ali beločnice, pojavijo perforacije pri uporabi lokalnih kortikosteroidov.

Kontaktne leče

Med zdravljenjem očesnega vnetja ali okužbe uporaba kontaktnih leč ni priporočljiva.

Benzalkonijev klorid

Zdravilo Tobradex kapljice za oko vsebuje benzalkonijev klorid, ki se lahko absorbira v mehke kontaktne leče in znano je, da spremeni njihovo barvo. Stiku z mehкими kontaktnimi lečami se je treba izogibati. Če zdravnik meni, da je nošenje kontaktnih leč primerno, mora bolnikom svetovati, naj si pred uporabo zdravila kontaktne leče odstranijo in po uporabi zdravila počakajo najmanj 15 minut, preden si jih spet vstavijo.

Poročali so tudi, da benzalkonijev klorid povzroča draženje oči, simptome suhega očesa, vpliva pa lahko tudi na solzni film in površino roženice. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih s simptomi suhega očesa in tistih, ki imajo težave z roženico. Pri dolgotrajni uporabi je treba bolnike spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Poročali so o interakcijah po sistemski uporabi posameznih sestavin zdravila, vendar je sistemska absorpcija tobramicina in deksametazona tako majhna, da je tveganje za kakršne koli interakcije minimalno.

Sočasna uporaba lokalnih kortikosteroidov in lokalnih nesteroidnih antirevmatikov lahko poveča verjetnost za pojav težav s celjenjem roženice (glejte poglavje 4.4.).

Zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem in kobicistatom) lahko zmanjšajo očistek deksametazona, kar vodi do povečanih učinkov in supresije nadledvične žleze/Cushingovega sindroma. Tej kombinaciji se je treba izogibati, razen če koristi njene uporabe odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov, v tem primeru pa je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojava sistemskih učinkov kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnost uporabe zdravila v času nosečnosti in dojenja pri človeku ni bila ugotovljena.

Plodnost

Študij za ovrednotenje vpliva lokalne okularne uporabe zdravila Tobradex kapljice za oko na plodnost pri človeku ali živalih še niso izvedli. Na voljo so omejeni klinični podatki za ovrednotenje učinka deksametazona na plodnost pri moških in ženskah. Deksametazon ni imel neželenih učinkov na plodnost v modelu podgan, pripravljenih z dajanjem horionskih gonadotropinov (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatkov o lokalni okularni uporabi tobramicina ali deksametazona pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Tobramicin prehaja preko posteljice v plod po intravenskem odmerjanju pri nosečnicah, vendar pri plodu ni pričakovati ototoksičnih učinkov zaradi njegove izpostavljenosti zdravilu v maternici. Daljša ali večkratna uporaba kortikosteroidov v času nosečnosti je bila povezana z večjim tveganjem za intrauterini zastoj rasti pri plodu. Dojenčke mater, ki so prejele precejšnje odmerke kortikosteroidov v času nosečnosti, je zato treba natančno opazovati, da pri njih ugotovite znake hipoadrenalizma.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja po sistemski uporabi tobramicina in deksametazona. Te učinke pa so opazili pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili veliko večji od največjega očesnega odmerka za človeka in so izvirali iz lokalne uporabe zdravila. Študije niso pokazale, da je tobramicin pri podganah in kuncih teratogen. Okularna uporaba 0,1 % deksametazona je vodila do pojava anomalij ploda pri kuncih (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Tobradex kapljice za oko ni priporočljivo za uporabo v času nosečnosti.

Dojenje

Tobramicin se po sistemski uporabi izloča v materino mleko. Podatki o prehajanju deksametazona v materino mleko pri ljudeh niso na voljo. Ni znano, ali se tobramicin in deksametazon po lokalni okularni uporabi izločata v materino mleko. Malo verjetno je, da bi bila pri ljudeh količina tobramicina in deksametazona v materinem mleku zaznavna ali da bi ta povzročila klinične učinke pri dojenčku po lokalni uporabi zdravila.

Tveganja za dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tobradex, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tobradex kapljice za oko nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa pri vseh lokalnih zdravilih za oko lahko začasno zamegljen vid ali druge motnje vida vplivajo na sposobnost bolnika za vožnjo ali upravljanje strojev. Če ima bolnik po uporabi kapljic zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti in upravljati stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti zdravila

Najpogostejše poročani neželeni učinki v kliničnih preskušanjih, povezani z zdravljenjem, so bili očesna bolečina, zvišan očesni tlak, draženje očesa in očesni pruritus, ki so se pojavili pri manj kot 1 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Tobradex in pri uporabi zdravila Tobradex, so razvrščeni v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) ali neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V okviru vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	<i>Neznana</i> : anafilaktična reakcija, preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema	<i>Neznana</i> : Cushingov sindrom, supresija nadledvične žleze (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	<i>Neznana</i> : vrtoglavica, glavobol
Očesne bolezni	<i>Občasni</i> : zvišan očesni tlak, očesna bolečina, očesni pruritus, neprijeten občutek v očesu, draženje očesa, točkasti keratitis, pruritus vek <i>Redki</i> : keratitis, očesna alergija, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4), suho oko, očesna hiperemija <i>Neznana</i> : edem vek, eritem vek, midriaza, povečano solzenje
Bolezni prebavil	<i>Redki</i> : disgevizija <i>Neznana</i> : navzea, neprijeten občutek v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	<i>Neznana</i> : multififormni eritem, osip, oteklina obraza, pruritus

Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba lokalnih okularnih kortikosteroidov lahko povzroči zvišan očesni tlak, glavkom s poškodbo vidnega živca, zmanjšano ostrino vida in izpadi vidnega polja ter nastanek posteriorne subkapsularne katarakte (glejte poglavje 4.4).

Pri boleznih, ki povzročajo tanjšanje roženice ali beločnice, je zaradi kortikosteroidne komponente tveganje za perforacijo večje zlasti pri daljšem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi kombinacij kortikosteroidov in antimikrobnih učinkovin so opažali nastanek sekundarne okužbe. Glivične okužbe roženice se še posebej pogosto pojavijo ob dolgotrajni uporabi

kortikosteroidov. Pri vsaki trdovratni razjedi roženice pri bolniku, ki je bil zdravljen s kortikosteroidi, morate torej pomisliti na možnost glivične okužbe. Pojavijo se lahko tudi sekundarne bakterijske očesne okužbe po supresiji imunskega odziva gostitelja (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 toksičnih učinkov pri prevelikem okularnem odmerku tega zdravila niti pri nenamernem zaužitju vsebine kapalnega vsebnika.

Klinično vidni znaki in simptomi prevelikega odmerjanja zdravila Tobradex kapljice za oko (točkasti keratitis, eritem, povečano solzenje, edem in srbenje vek) so lahko podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri nekaterih bolnikih.

V primeru prevelikega lokalnega odmerka zdravila Tobradex kapljice za oko lahko zdravilo sperete iz očesa (oči) z mlačno vodo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivnetne učinkovine v kombinacijah z antimikrobnimi učinkovinami; kortikosteroidi v kombinacijah z antimikrobnimi učinkovinami, oznaka ATC: S01CA01

Deksametazon

Učinkovitost kortikosteroidov pri zdravljenju vnetnih stanj očesa je ustrezno potrjena. Kortikosteroidi dosežejo svoje protivnetne učinke s supresijo adhezivnih molekul žilnih epitelialnih celic, ciklooksigenaze I ali II in ekspresije citokinov. To delovanje doseže svoj vrh z zmanjšanjem nastajanja mediatorjev vnetja in supresijo adhezije levkocitov v krvi na žilni endotelij, s čimer preprečuje njihov napad na vneto očesno tkivo. Deksametazon ima izraženo protivnetno delovanje, z manjšim mineralokortikoidnim delovanjem v primerjavi z nekaterimi drugimi steroidi, in je ena od najmočnejših protivnetnih snovi.

Tobramicin

Tobramicin je močan in hitro baktericiden aminoglikozidni antibiotik, ki deluje tako proti po Gramu pozitivnim kot po Gramu negativnim organizmom. Njegov primarni učinek na bakterijske celice poteka preko zavore izgradnje polipeptidov in sinteze na ribosomu.

Delovanje tobramicina *in vitro* je na splošno opisano z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC) antibiotika, ki je merilo jakosti antibiotika proti vsaki bakterijski vrsti. Ker so vrednosti MIC za tobramicin zelo majhne za večino povzročiteljev očesnih bolezni, sodi med antibiotike z razširjenim spektrom. Opredeljene so bile mejne vrednosti MIC, po katerih razvrščamo bakterijske izolate na

občutljive ali rezistentne na posamezen antibiotik. Pri dejanski mejni vrednosti MIC za tobramicin, ki je bila izbrana za posamezno vrsto, so upoštevane intrinzična občutljivost vrste in farmakokinetične vrednosti C_{max} in AUC, ki so izmerjene v serumu po peroralni uporabi. Te mejne vrednosti za razvrščanje bakterijskih izolatov na občutljive in rezistentne so koristne pri napovedovanju klinične učinkovitosti antibiotikov, ki jih uporabljamo sistemsko. Če pa se antibiotik uporablja lokalno v zelo veliki koncentraciji in neposredno na mestu okužbe, te opredelitve mejnih vrednosti več ne veljajo. Okužbe z večino izolatov, ki bi jih po sistemskih mejnih vrednostih uvrstili med rezistentne, lahko v resnici uspešno zdravimo lokalno oz. v primeru profilakse lahko tovrstnim izolatom preprečimo, da bi povzročili okužbo.

V kliničnih študijah se je lokalno uporabljena raztopina tobramicina izkazala za učinkovito proti mnogim sevom pogostih očesnih povzročiteljev bolezni, osamljenih pri bolnikih, ki so bili vključeni v takšne študije. Nekateri od teh očesnih povzročiteljev bolezni bi šteli za "rezistentne" na podlagi sistemskih mejnih vrednosti. Za tobramicin so klinične študije pokazale, da je učinkovit proti naslednjim povzročiteljem bolezni, osamljenim pri bolnikih s površinskimi okužbami očesa:

Po Gramu pozitivne bakterije:

Staphylococcus aureus (sevi, ki so občutljivi ali odporni na meticilin*)

Staphylococcus epidermidis (sevi, ki so občutljivi ali odporni na meticilin*)

Drugi na koagulazo negativni *Staphylococcus* sp.

Streptococcus pneumoniae (sevi, ki so občutljivi ali odporni na penicilin*)

Drugi *Streptococcus* sp.

*Fenotip rezistence na betalaktamske antibiotike (t.j. meticilin, penicilin) ni povezan s fenotipom rezistence na aminoglikozide in nobeden od njiju ni povezan s fenotipi virulence in patogenosti. Za mnoge stafilokoke, ki so rezistentni na meticilin, so ugotovili, da so rezistentni tudi na tobramicin (in druge aminoglikozidne antibiotike), vendar lahko te rezistentne stafilokokne izolate (opredeljeno po mejnih vrednostih MIC) na splošno uspešno zdravimo z lokalno danim tobramicinom.

Po Gramu negativne bakterije:

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella spp.

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Študije bakterijske občutljivosti kažejo, da lahko v nekaterih primerih tisti mikroorganizmi, ki so rezistentni na gentamicin, ostanejo kljub temu občutljivi na tobramicin. Ni se še pojavila večja bakterijske populacija, ki bi bila rezistentna na tobramicin, vendar se lahko bakterijska rezistenca razvije po daljši uporabi.

Nastopi lahko tudi navzkrižna preobčutljivost na druge aminoglikozidne antibiotike. Če se pri uporabi tega zdravila razvije preobčutljivost, prenehajte z njegovo uporabo in uvedite ustrezno terapijo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tobradex kapljice za oko pri otrocih sta bili ugotovljeni na podlagi obsežnih kliničnih izkušenj, vendar so doslej na voljo le omejeni podatki. V klinični študiji uporabe zdravila Tobradex kapljice za oko so v zdravljenje bakterijskega konjunktivitisa vključili 29 pediatričnih bolnikov v razponu starosti od 1 do 17 let z 1 ali 2 kapljicama zdravila Tobradex

kapljice za oko na vsake 4 ure ali na vsakih 6 ur, v času 5 oziroma 7 dni. V omenjeni študiji niso opazili nobenih razlik v profilu varnosti zdravila med odraslimi in pediatričnimi bolniki.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Deksametazon

Absorpcija

Sistemska izpostavljenost deksametazonu po lokalni okularni uporabi zdravila Tobradex kapljice za oko, suspenzija, je majhna. Največje plazemske koncentracije so bile od 220 do 888 pg/ml (srednja vrednost 555 ± 217 pg/ml) po vkapanju ene kapljice zdravila Tobradex v vsako oko štirikrat na dan v dveh zaporednih dneh. Peroralna biološka uporabnost deksametazona je približno 70 %.

Porazdelitev

Deksametazon je približno 77 % do 84 % vezan na serumski albumin. Porazdelitveni volumen se giblje od 0,576 do 1,15 l/kg.

Biotransformacija

Deksametazon se odstranjuje s presnovo. Približno 60 % odmerka se izloči v urin v obliki 6- β -hidrohideksametazona. V urinu ne najdemo nespremenjenega deksametazona. Razpolovna doba izločanja iz plazme je sorazmerno kratka, od 3 do 4 ure.

Izločanje

Očistek deksametazona je od 0,111 do 0,225 l/uro na kg telesne mase s približno 60 % odmerka, izločenega v urin v obliki 6- β -hidrohideksametazona. Njegova razpolovna doba eliminacije iz plazme je sorazmerno kratka, od 3 do 4 ure.

Tobramicin

Absorpcija

Sistemska izpostavljenost tobramicinu po lokalni okularni uporabi zdravila Tobradex kapljice za oko, suspenzija, je majhna. Plazemske koncentracije tobramicina so bile nemerljive pri 9 od 12 preiskovancev, ki so prejeli po eno kapljico zdravila Tobradex v vsako oko štirikrat na dan v dveh zaporednih dneh. Največja merljiva koncentracija je bila 0,25 μ g/ml, kar je osemkrat manj od koncentracije 2 μ g/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 %.

Biotransformacija

Tobramicin se izloča v urin predvsem v obliki nespremenjenega zdravila.

Izločanje

Tobramicin se hitro in obsežno izloča v urin z glomerulno filtracijo, predvsem v obliki nespremenjenega zdravila. Razpolovna doba tobramicina v plazmi je približno dve uri, njegov očistek je 0,04 l/uro na kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatki o varnosti

Sistemiški profil toksičnosti posameznih učinkovin je ugotovljen. Sistemska izpostavljenost tobramicinu v toksičnih odmerkih, ki je dosti večja od sistemske izpostavljenosti pri lokalni okularni uporabi, je lahko povezana z nefrotoksičnostjo in ototoksičnostjo. Sistemska izpostavljenost deksametazonu je lahko povezana z učinki v zvezi z neravnovesjem glukokortikosteroidov. Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih zdravila Tobradex kapljice za oko, suspenzija, so pokazale sistemske kortikosteroidne učinke pri kuncih, vendar pri odmerkih, ki so bili dovolj večji od izpostavljenosti pri človeku, da jih lahko

štejemo za klinično nepomembne. Takšni učinki so malo verjetni, če se zdravilo Tobradex uporablja v skladu s priporočili.

Mutagenost

Študije *in vitro* in *in vivo* z vsako od učinkovin niso pokazale mutagenosti.

Teratogenost

Tobramicin prehaja skozi placento v krvni obtok ploda in v amnijsko tekočino. Pri študijah na živalih, v katerih so samicam sistemsko dajali velike odmerke tobramicina v času organogeneze, so poročali, da je prišlo do toksičnosti za ledvice in ototoksičnosti pri plodu. Druge študije, opravljene pri podganah in kuncih s tobramicinom v odmerkih do 100 mg/kg na dan parenteralno (>400-kratnik največjega kliničnega odmerka) niso dale nikakršnih dokazov za zmanjšano plodnost ali škodljive učinke na plod.

Kortikosteroidi so se izkazali za teratogene v študijah na živalih. Okularna uporaba 0,1 % pripravka deksametazona pri brejih zajkljah je povzročila povečane incidence anomalij pri plodu in intrauterinega zastoja rasti. Pri kronični terapiji podgan z deksametazonom so opazili zastoj rasti ploda in povečano umrljivost.

Študij za ovrednotenje kancerogenosti zdravila Tobradex niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
dinatrijev edetat
natrijev klorid
brezvodni natrijev sulfat (E514)
tiloksapol
hidroksietilceluloza
žveplova (VI) kislina in/ali natrijev hidroksid (E524) (za prilagoditev pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Študij kompatibilnosti niso izvedli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v pokončni legi.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapalni vsebnik iz polietilena nizke gostote (LDPE) in polipropilensko navojno zaporko, varen za otroke.

Škatla s kapalnim vsebnikom s 5 ml suspenzije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/01532/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 7. 1999
Datum zadnjega podaljšanja: 3. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 10. 2024