

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TOBRADEX 1 mg/3 mg v 1 g mazilo za oko

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g mazila za oko vsebuje 1 mg deksametazona in 3 mg tobramicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo za oko

Zdravilo TOBRADEX mazilo za oko je belo do sivo belo homogeno mazilo.

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

Nanesite majhno količino (približno 1,5 cm) mazila v veznično vrečko (vrečki) prizadetega očesa (oči) do tri ali štirikrat na dan. Pogostnost postopoma zmanjšujte glede na izboljšanje kliničnih znakov. Pazite, da ne boste s terapijo prenehali prehitro.

Mazilo za oko lahko bolnik uporabi zvečer pred spanjem, medtem ko zdravilo TOBRADEX kapljice za oko, suspenzija, uporablja čez dan.

Priporočljivo je rutinsko spremljanje očesnega tlaka.

Pediatrična populacija

Zdravilo TOBRADEX mazilo 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 pri otrocih, mlajših od 2 let še nista bili dokazani in podatkov ni na voljo.

Uporaba pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro

Zdravila TOBRADEX mazilo za oko niso raziskovali pri teh skupinah bolnikov. Zaradi majhne sistemske absorpcije tobramicina in deksametazona po topikalni uporabi ni potrebno prilagajanje odmerkov.

Način uporabe

Samo za okularno uporabo.

Kontaminacijo vrha tube in mazila preprečimo tako, da pazimo, da se z vrhom tube ne dotaknemo vek, kože v bližini ali drugih površin.

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni 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 za topikalno 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 za druge aminoglikozidne antibiotike. Treba je upoštevati možnost, da bolniki, ki postanejo preobčutljivi na topikalni tobramicin, postanejo preobčutljivi tudi na druge topikalne 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 mazilo za oko in sistemskimi aminoglikozidi je potrebna previdnost.

Potrebna je previdnost pri predpisovanju zdravila TOBRADEX mazilo 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 topikalnih 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 posteriorne 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 prejema 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 prejetje 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 topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev 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 topični 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 očesne 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.

Topikalni očesni kortikosteroidi in mazila za oko lahko upočasnijo celjenje ran na roženici. Tudi za topikalna nesteroidna protivnetna zdravila je znano, da upočasnijo ali zapoznijo celjenje. Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in topikalnih 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 topikalnih kortikosteroidov.

Kontaktne leče

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

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 kakršnekoli interakcije minimalno.

Sočasna uporaba topikalnih kortikosteroidov in topikalnih 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 topikalne okularne uporabe zdravila TOBRADEX mazilo 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 topikalni 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 topikalne 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 mazilo 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 topikalni, 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 le-ta povzročila klinične učinke pri dojenčku po topikalni uporabi zdravila.

Tveganja za dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo 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 mazilo za oko nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ali pa je ta učinek nepomemben. Vendar pa pri vseh topikalnih 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 mazila zamegljen vid, moramo 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.

Tabelarni pregled 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana (pogostnosti 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 topikalnih 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 tube.

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

V primeru prevelikega topikalnega odmerka zdravila TOBRADEX mazilo 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 epitelnih 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 prek 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 topikalno 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 topikalno oz. v primeru profilakse lahko tovrstnim izolatom preprečimo, da bi povzročili okužbo.

V kliničnih študijah se je topikalno 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 s topikalno 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 bakterijska 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 mazilo 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 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

Klinične farmakokinetične študije niso bile opravljene z zdravilom TOBRADEX mazilo za oko. Vendar pa so študije z zdravilom TOBRADEX kapljice za oko, suspenzija pokazale, da je sistemska izpostavljenost deksametazonu po topikalni okularni uporabi zdravila 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 seč v obliki 6- β -hidrohideksametazona. V seču 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 seč v obliki 6- β -hidrohideksametazona. Njegova razpolovna doba eliminacije iz plazme je sorazmerno kratka, od 3 do 4 ure.

Tobramicin

Absorpcija

Klinične farmakokinetične študije niso bile opravljene z zdravilom TOBRADEX mazilo za oko. Vendar pa so študije z zdravilom TOBRADEX kapljice za oko, suspenzija pokazale, da je sistemska izpostavljenost tobramicinu po topikalni okularni uporabi zdravila 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 µg/ml, kar je osemkrat manj od koncentracije 2 µg/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 seč predvsem v obliki nespremenjenega zdravila.

Izločanje

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

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 topikalni okularni uporabi, je lahko povezana z nefrotoksičnostjo in ototoksičnostjo. Sistemska izpostavljenost deksametazonu je lahko povezana z učinki v zvezi z neravnovesjem glukokortikosteroidov. Študije toksičnosti večkratnih odmerkov 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 opažali zastoj rasti ploda in povečano umrljivost.

Študije za ovrednotenje kancerogenosti zdravila TOBRADEX niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorobutanol
tekoči parafin

beli vazelin

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 shranjujte v hladilniku.

Tubo shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta tuba z epoksifenolno prevleko ter polietilenskim vrhom in polietilensko zaporko.

Škatla z 1 tubo s 3,5 g mazila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite 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 (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/01532/001

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