

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TOBRADEX 3 mg/ml + 1 mg/ml oční kapky, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje tobramycinum 3 mg a dexamethasonum 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: benzalkonium-chlorid 0,1 mg/ ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, suspenze.

Popis přípravku: bílá až téměř bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zánětlivá oční onemocnění reagující na léčbu steroidy, pro která jsou indikovány kortikosteroidy a při kterých hrozí povrchová bakteriální infekce nebo riziko bakteriální oční infekce.

Prevence a léčba zánětu a prevence infekcí spojených s operacemi katarakty u dospělých a u dětí od 2 let věku.

Při předepisování přípravku TOBRADEX je nezbytné vzít v úvahu oficiální doporučení o správném používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití pro dospívající a dospělé včetně starších pacientů a dětí od dvou let věku

Jedna nebo dvě kapky, aplikované do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) 4-5 krát denně. Během počátečních 24-48 hodin je možno dávku zvýšit na jednu až dvě kapky každé dvě hodiny. Podle klinických projevů by měla četnost aplikace postupně klesat.

U závažného onemocnění se aplikuje jedna nebo dvě kapky každou hodinu, dokud se zánět nedostane pod kontrolu, poté je třeba četnost postupně snižovat na jednu nebo dvě kapky každé dvě hodiny po dobu 3 dnů; poté se podává jedna nebo dvě kapky každé 4 hodiny po dalších 5 až 8 dnů a nakonec jedna nebo dvě kapky každý den po dobu posledních 5 až 8 dnů, je-li to považováno za nezbytné.

Pediatrická populace

Tobradex suspenze může být podávána dětem od 2 let ve stejné dávce jako dospělým. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1. Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena a nejsou dostupné žádné údaje.

Je třeba dbát na to, aby se léčba neukončila předčasně. Obvykle léčba trvá jeden až dva týdny.

Je třeba pravidelně monitorovat nitrooční tlak.

V případě souběžné léčby s jinými očními přípravky pro lokální použití má být mezi jednotlivými aplikacemi zachován interval 5 minut. Oční mast má být aplikována jako poslední.

Použití při poruše funkce jater a ledvin

Účinky přípravku TOBRADEX nebyly u těchto pacientů hodnoceny. Vzhledem k nízké systémové absorpci tobramycinu a dexamethasonu po lokálním podání přípravku však není úprava dávkování nutná.

Způsob podání

Oční podání.

Lahvičku je třeba před použitím důkladně protřepat. Pokud je po sejmutí víčka bezpečnostní kroužek uvolněný, je třeba jej před použitím přípravku odstranit.

Doporučuje se lehké zavření víčka a nasolakrimální okluze po vkápnutí přípravku. Tím se může snížit systémová absorpce léčivých přípravků podávaných oční cestou, čímž se také sníží systémové nežádoucí účinky.

Aby se zabránilo kontaminaci ústí lahvičky a suspenze, je třeba dbát na to, aby se ústí lahvičky nedostalo do kontaktu s očním víčkem, přilehlými tkáněmi nebo jinými povrchy.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Herpes simplex keratitida.
- Kravské neštovice, plané neštovice a jiné virové choroby rohovky nebo spojivky.
- Mykotická onemocnění očních struktur nebo neléčené parazitární infekce oka.
- Mykobakteriální infekce oka.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Pouze pro oční podání. Není určeno pro injekční aplikaci a perorální podání.

U některých pacientů se může objevit hypersenzitivita na lokálně podávané aminoglykosidy. Pokud se vyvine hypersenzitivita během používání tohoto léčivého přípravku, má být léčba ukončena.

Může se objevit zkřížená hypersenzitivita s jinými aminoglykosidy, především kanamycinem, gentamicinem a neomycinem, a je třeba zvážit možnost, že pacienti, kteří se stali citliví na lokálně aplikovaný tobramycin, mohou být také citliví na jiné lokální a/nebo systémově podávané aminoglykosidy. Možnost senzibilizace vzrůstá s opakovanou léčbou. Pokud se hypersenzitivita vyvine během používání tohoto přípravku, musí se léčba přerušit a použít jiné léky.

U pacientů, kteří byli léčeni systémově podávanými aminoglykosidy, se vyskytly závažné nežádoucí reakce, včetně neurotoxicity, ototoxicity a nefrotoxicity. Je třeba zvýšená opatrnost při používání současně se systémovými aminoglykosidy (viz bod 4.8).

Je-li TOBRADEX používán souběžně se systémovými aminoglykosidovými antibiotiky, musí se pečlivě monitorovat jejich celková koncentrace v séru.

Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku TOBRADEX pacientům se známými nebo suspektními neuromuskulárními poruchami, jako jsou myasthenia gravis nebo Parkinsonova choroba. Aminoglykosidy mohou zhoršit svalovou slabost díky potenciálnímu účinku na neuromuskulární funkce.

Dlouhodobé používání nebo zvýšená frekvence podávání topických kortikosteroidů do očí může vést k nitrooční hypertenzi a/nebo glaukomu s poškozením optického nervu, snížené zrakové ostrosti nebo zorného pole a tvorbě subkapsulární katarakty. U pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni očními kortikosteroidy, je třeba často a pravidelně kontrolovat nitrooční tlak (NOT). To je důležité zejména u pediatrických pacientů léčených přípravky s obsahem dexamethasonu, protože riziko kortikosteroidy vyvolané oční hypertenze může být u dětí do 6 let věku vyšší a může nastat dříve než reakce na kortikosteroidy u dospělých. Je třeba pečlivě zvážit frekvenci a délku léčby a od zahájení léčby monitorovat NOT s vědomím, že se zvyšuje riziko dřívějšího a vyššího NOT vyvolaného steroidy u dětských pacientů.

Riziko zvýšení nitroočního tlaku a/nebo tvorby katarakty vyvolané kortikosteroidy je zvýšené u predisponovaných pacientů (např. s diabetes mellitus).

Po intenzivní nebo dlouhodobé kontinuální terapii se může u predisponovaných pacientů, včetně dětí a pacientů léčených inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu), objevit Cushingův syndrom a/nebo adrenální suprese související se systémovou absorpcí dexamethasonu podaného do oka (viz bod 4.5). V těchto případech se nemá léčba ukončovat náhle, nýbrž postupným snižováním dávky.

Kortikosteroidy mohou snižovat odolnost vůči bakteriálním, virovým, mykotickým nebo parazitárním infekcím a pomáhat jejich rozvoji a mohou zamaskovat klinické známky infekce.

U pacientů s přetrvávající ulcerací rohovky, kteří byli nebo jsou léčeni lokálně podávanými kortikosteroidy, by se mohlo objevit podezření na mykotickou infekci. Objeví-li se mykotická infekce, je třeba léčbu přerušit a zavést odpovídající terapii.

Stejně jako u jiných antibiotických přípravků může dlouhodobé používání tobramycinu mít za následek přerůstání necitlivých mikroorganismů, včetně hub. Pokud se vyvine superinfekce, má být zahájena vhodná léčba.

Topicky podávané kortikosteroidy mohou zpomalit hojení poranění rohovky. Je také známo, že topické nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) mohou zpomalovat nebo zpožďovat hojení. Současné podávání topických NSAID a topických steroidů může zvýšit možnost komplikací při procesu hojení. (viz bod 4.5).

Pokud to vyžaduje klinické posouzení nebo při nutnosti použití více léčivých přípravků, má být pacient vyšetřen za pomoci postupů umožňujících zvětšení, jako je biomikroskopie šterbinovou lampou a kde je to nutné pomocí fluoresceinového barvení.

U onemocnění způsobujících ztenčení rohovky nebo skléry byly zaznamenány při použití lokálně podávaných kortikosteroidů perforace.

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Nošení kontaktních čoček se v průběhu léčby oční infekce nedoporučuje.

Přípravek TOBRADEX, oční kapky obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Vzhledem k tomu, že benzalkonium-chlorid zbarvuje měkké kontaktní čočky, je třeba zabránit kontaktu s měkkými kontaktními čočkami. Pokud je pacientům povoleno nošení kontaktních čoček, musí být poučeni, aby si před aplikací přípravku TOBRADEX kontaktní čočky vyjmuli a vyčkali před opětovným nasazením čoček po nakapání přípravku alespoň 15 minut.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem TOBRADEX .

Současné podávání topických steroidů a topických NSAID může zvýšit možnost komplikací při procesu hojení rohovky.

Pacienti léčení ritonavirem mohou mít zvýšenou plazmatickou koncentraci dexamethasonu (viz bod 4.4). K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se interakcí ritonaviru a očního podání dexamethasonu. Inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu): mohou snížit clearance dexamethasonu vedoucí ke zvýšenému účinku dexamethasonu a adrenální supresi / vzniku Cushingova syndromu. Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků v důsledku léčby kortikosteroidy, přičemž má být pacient sledován vzhledem k systémovým nežádoucím účinkům kortikosteroidů.

Souběžné nebo následné používání aminoglykosidů (tobramycin) a dalších systémových, perorálních nebo lokálně podávaných léčiv, jež mají neurotoxické, ototoxické nebo nefrotoxické účinky, může vést ke zvýšené toxicitě a je třeba se mu kdykoli je to možné vyhnout.

Je-li použito více lokálních očních přípravků, je třeba, aby byl mezi jednotlivými přípravky zachován interval alespoň 5 minut. Oční mast má být aplikována jako poslední.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie k vyhodnocení účinku tobramycinu a dexamethasonu na fertilitu u lidí ani u zvířat. Klinické údaje ke zhodnocení účinku dexamethasonu na mužskou či ženskou fertilitu jsou omezené. Dexamethason nezpůsobil žádné nežádoucí účinky na fertilitu v případě choriongonadotropinem senzibilizovaného modelu u potkanů.

Těhotenství

Údaje o lokálním očním podávání tobramycinu nebo dexamethasonu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé nebo opakované podávání kortikoidů během těhotenství bylo spojeno se zvýšeným rizikem intrauterinní růstové retardace. Děti narozené matkám, kterým byly během těhotenství podávány velké dávky kortikosteroidů, je třeba pečlivě sledovat, zda nevykazují známky hypoadrenalismu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podání tobramycinu a dexamethasonu. Tyto účinky byly pozorovány při dávkách dostatečně přesahujících maximální dávku pro člověka při topickém podávání očního přípravku, proto tyto údaje mají omezenou klinickou relevanci. Nebylo prokázáno, že by tobramycin indukoval teratogenitu u potkanů nebo králíků. Oční podání 0,1% dexamethasonu vedlo k anomáliím plodů u králíků (viz bod 5.3).

Podávání přípravku TOBRADEX se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se tobramycin nebo dexamethason vylučuje do lidského mateřského mléka po topickém očním podání. Není pravděpodobné, že by po topickém podání přípravku bylo v lidském mateřském mléce detekovatelné množství tobramycinu a dexamethasonu nebo že by bylo schopno vyvolat klinické účinky u kojení. Fyzikálně-chemická data pro léčivé látky tobramycin a dexamethason, obsažené v léčivém přípravku TOBRADEX, nenaznačují signifikantní exkreci do mateřského mléka při lokálním očním podání. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit, nicméně pravděpodobnost rizika je velmi nízká a lze jej významně omezit opatřením ke snížení systémové absorpce uvedeným v bodu 4.2.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TOBRADEX nemá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Stejně jako u jiných očních kapek může dočasně rozmazané vidění nebo jiná porucha vidění

ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud dojde po aplikaci k rozmazanému vidění, pacient musí vyčkat do doby, než se vidění projasní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

V klinických studiích, jichž se zúčastnilo 1765 pacientů, byl TOBRADEX podáván až šestkrát denně. V klinických studiích nebyly hlášeny žádné závažné oční nežádoucí účinky, spojené s přípravkem TOBRADEX nebo složkami kombinace. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zvýšený nitrooční tlak, podráždění oka, bolest oka a svědění oka, které se vyskytovaly u méně než 1% pacientů.

Tabulka souhrnu nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií s přípravkem TOBRADEX nebo po uvedení přípravku na trh a byly rozříděny podle následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze stanovit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky <i>Terminologie MedDRA (v. 15.1)</i>
Poruchy imunitního systému	Není známo	hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Méně časté	bolest hlavy
	Není známo	závratě
Porucha oka	Méně časté	zvýšený nitrooční tlak, bolest oka, svědění oka, oční diskomfort, podráždění oka, keratitis punctata, svědění očního víčka, erytém očního víčka, edém spojivek, edém očního víčka, zvýšená tvorba slz
	Vzácné	keratitida, oční alergie, rozmazané vidění (viz také bod 4.4), suché oko, oční hyperemie
	Není známo	mydriáza, glaukom, katarakta, snížení zrakové ostrosti, fotofobie
Respirační poruchy, poruchy hrudníku a mediastina	Méně časté	laryngospasmus, výtok z nosu
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	dysgeuzie
	Není známo	nauzea, diskomfort v břiše, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	vyrážka, otok obličeje, svědění

Popis vybraných nežádoucích příhod

K nežádoucím příhodám docházelo u léků, představujících kombinaci steroidů a protinfekčních látek. Nežádoucí příhody mohou být připsány steroidní složce, protinfekční složce nebo jejich kombinaci. Přípravek TOBRADEX obsahuje tobramycin a dexamethason. Nežádoucí příhody spojené s používáním jednotlivých složek, pozorované při klinickém hodnocení, jež se mohou potenciálně objevit u přípravku TOBRADEX, zahrnují:

	Tobramycin 3 mg/ml	Dexamethason 1 mg/ml
Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	

Endokrinní poruchy		<i>Není známo:</i> Cushingův syndrom, adrenální suprese (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému		<i>Časté:</i> bolest hlavy
Poruchy oka	<i>Časté:</i> hyperemie oka, bolest oka <i>Méně časté:</i> svědění oka, nepříjemné pocity v oku, oční alergie, edém očního víčka, konjunktivitida, oslnění, zvýšené slzení, keratitida	<i>Časté:</i> podráždění oka, oční hyperemie, erytém očního víčka, nepřírozený pocit v oku
Respirační poruchy, poruchy hrudníku a mediastina		<i>Časté:</i> nazální sekrece

Dlouhodobé používání topických kortikosteroidů do očí může vést ke zvýšenému nitroočnímu tlaku s poškozením optického nervu, snížené zrakové ostroty nebo zorného pole a tvorbě zadněkomorové subkapsulární katarakty a zpomalení hojení poranění (viz bod 4.4).

Podává-li se lokálně tobramycin do oka společně se systémovými aminoglykosidovými antibiotiky, je třeba dbát na monitorování celkové koncentrace v séru.

Vzhledem ke steroidní složce existuje u onemocnění způsobujících zeslabení rohovky nebo skléry vyšší riziko perforace, především po delší léčbě (viz bod 4.4).

Po používání kombinací, obsahujících steroidy a antimikrobiální látky, docházelo k vývoji sekundární infekce. K mykotickým infekcím rohovky bývá náhodný sklon především u dlouhodobé aplikace steroidů (viz bod 4.4). Možnost mykotické invaze se musí brát v úvahu při jakékoli přetrvávající ulceraci rohovky, kde se využívala léčba steroidy. Dochází také k sekundární oční infekci.

U pacientů, kteří byli léčeni systémově podávaným tobramycinem, se vyskytly závažné nežádoucí reakce, včetně neurotoxicity, ototoxicity a nefrotoxicity (viz bod 4.4).

U některých pacientů se může objevit senzitivita na lokálně podávané aminoglykosidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Vzhledem k vlastnostem tohoto přípravku nejsou očekávány žádné toxické účinky při předávkování do oka, ani v případě náhodného požití obsahu jedné lahvičky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protizánětlivá léčiva a antiinfektiva v kombinaci; kortikosteroidy a antiinfektiva v kombinaci, ATC kód: S01C A01.

Přípravek Tobradex oční kapky má dvojí účinek: potlačuje zánětlivé příznaky silným účinkem kortikosteroidové složky dexamethasonem a vykazuje protiinfekční účinek díky antibiotiku tobramycinu.

Způsob účinku

Tobramycin je rychle působící baktericidní aminoglykosidové antibiotikum. Jeho primární účinek působí na bakteriální buňky inhibicí tvorby polypeptidu a syntézy na ribozómu.

Mechanismus rezistence

Rezistence na tobramycin se vyskytuje v důsledku několika různých mechanismů: (1) změnami ribozómové podjednotky v bakteriální buňce; (2) interferencí s transportem tobramycinu do buňky a (3) inaktivací tobramycinu velkým počtem adenylačních, fosforylačních a acetylačních enzymů. Genetické informace pro tvorbu inaktivujících enzymů se mohou přenášet na bakteriálním chromozómu nebo na plasmidech. Může se vyskytnout i zkřížená rezistence na jiné aminoglykosidy.

Hraniční hodnoty

Aktivita tobramycinu je obecně popsána *in vitro* minimální inhibiční koncentrací (minimal inhibitory concentration, MIC) antibiotika, což je měřítko síly určitého antibiotika proti každému bakteriálnímu druhu. Byly definovány hraniční hodnoty MIC, klasifikující bakteriální izolát, citlivý nebo rezistentní na určité antibiotikum. Skutečná hraniční hodnota MIC pro tobramycin, zvolená pro určitý druh, bere v úvahu vnitřní citlivost určitého druhu i farmakokinetické hodnoty C_{max} a AUC, naměřené v séru po perorálním podání. Tyto hraniční hodnoty, klasifikující izoláty jako citlivé nebo rezistentní, jsou užitečné pro předpověď klinické účinnosti antibiotik, podávaných systémově. Níže uvedená hraniční hodnota a spektrum *in vitro* jsou založeny na systémovém použití. Tyto hraniční hodnoty však nemusí platit při lokálním použití léčivého přípravku do oka, protože při lokálním použití je dosaženo vyšších koncentrací a aktivita přípravku v místě podání může být ovlivněna místními fyzikálními či chemickými okolnostmi. Navrženy jsou následující hraniční body MIC, oddělující citlivé (S) mikroorganismy od rezistentních (R):

- *Enterobacteriaceae* $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.* $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter spp.* $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus spp.* $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- Nevztahující se k žádnému druhu $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$

Citlivost

Níže uvedená informace dává pouze přibližné vodítko o pravděpodobnostech, zda budou mikroorganismy citlivé na tobramycin v přípravku TOBRADEX. Jsou zde uvedeny bakteriální druhy, jež byly izolovány z vnějších očních infekcí oka, jako byly například druhy pozorované při konjunktivitidě.

Rozšíření získané rezistence se může geograficky a s časem pro vybrané druhy lišit a je žádoucí místní informace o rezistenci, především při léčbě závažných infekcí. Je-li to nezbytné, je třeba si vyžádat odbornou radu, když je lokální rozšíření rezistence takové, že je přínos tobramycinu u minimálně některých typů infekcí pochybná.

BĚŽNĚ CITLIVÉ DRUHY

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Bacillus cereus

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Bacillus thuringiensis
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Kocuria rhizophila
Staphylococcus aureus (citlivé na methicilin - MSSA)
Staphylococcus epidermidis (citlivé na methicilin - MSSE)
Staphylococcus haemolyticus (citlivé na methicilin - MSSH)
Staphylococcus, jiné koaguláza-negativní spp. (citlivé na methicilin - CONS)

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Acinetobacter baumannii
Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Neisseria perflava
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

DRUHY, U NICHŽ MŮŽE BÝT PROBLÉMEM ZÍSKANÁ REZISTENCE

Staphylococcus aureus (methicilin-rezistentní – MRSA)
Staphylococcus epidermidis (methicilin rezistentní e - MRSE)
Staphylococcus haemolyticus (methicilin rezistentní – MRSH)
Staphylococcus, jiné koaguláza-negativní druhy (methicilin rezistentní-CONS)
Serratia marcescens

Z PODSTATY REZISTENTNÍ MIKROORGANISMY

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococci faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobní baktérie

Propionibacterium acnes

Dexamethason je středně silný kortikosteroid, který dobře proniká do oční tkáně. Kortikosteroidy mají protizánětlivý a vazokonstrikční účinek. Potlačují zánětlivou odpověď a symptomy u různých poruch, aniž by v zásadě tyto poruchy léčily.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost očních kapek Tobradex u dětí byla stanovena na základě rozsáhlých klinických zkušeností, k dispozici jsou však pouze omezené údaje. V klinickém hodnocení suspenze Tobradex v léčbě bakteriální konjunktivitidy byly 29 dětským pacientům ve věku od 1 do 17 let podávány 1 až 2 kapky přípravku Tobradex každé 4 nebo 6 hodin po dobu 5 nebo 7 dnů. V tomto hodnocení nebyly pozorovány rozdíly v bezpečnostním profilu u dospělých a dětských pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dexamethason

Po lokálním podání přípravku TOBRADEX do oka je systémová expozice dexamethasonem nízká. Nejvyšší hladiny v plazmě se po podání jedné kapky TOBRADEXu do každého oka čtyřikrát denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů pohybovaly od 220 do 888 pg/ml (s průměrem 555 ± 217 pg/ml).

Dexamethason je vylučován ve formě metabolitů. Zhruba 60 % dávky se objeví v moči jako 6- β -hydrodexamethason. Nezmeněný dexamethason nelze v moči najít. Poločas vylučování z plazmy je relativně krátký, zhruba 3-4 hodiny. Dexamethason je vázán na sérový albumin zhruba ze 77 %-84 %. Hodnoty clearance kolísají od 0,111 do 0,225 l/hod./kg a distribuční objem od 0,576 do 1,15 l/kg. Biologická dostupnost dexamethasonu po perorálním podání je zhruba 70 %.

Tobramycin

Systémová expozice tobramycinem je při lokálním očním podání přípravku TOBRADEX nízká. U devíti z dvanácti subjektů, kterým byla podávána jedna kapka přípravku TOBRADEX do každého oka čtyřikrát denně po dobu dvou po sobě následujících dnů, nebyly hladiny v plazmě kvantifikovatelné. Nejvyšší měřitelná hladina byla 0,25 μ g/ml, což je osmkrát méně než koncentrace 2 μ g/ml, o níž je známo, že je pod prahovou hodnotou, spojovanou s rizikem nefrotoxicity.

Tobramycin je vylučován rychle a ve velkém rozsahu močí pomocí glomerulární filtrace, především v nezměněné podobě. Poločas v plazmě je zhruba dvě hodiny s clearance 0,04 l/hod/kg a distribuční objem je 0,26 l/kg. Tobramycin se váže na plazmatické proteiny jenom omezeně, méně než z 10 %. Biologická dostupnost tobramycinu po perorálním podání je nízká (<1 %).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Data týkající se bezpečnosti

Profil systémové toxicity jednotlivých léčivých látek je dobře stanoven. Systémová expozice tobramycinem při toxických dávkách, podstatně vyšších, než jsou dávky, se kterými se setkáváme při lokálním podání do oka, může být spojena s nefrotoxitou a ototoxitou. Systémová expozice dexamethasonem může být spojena s účinky vztahujícími se k nerovnováze glukokortikosteroidů. Studie toxicity při opakovaných dávkách s přípravkem TOBRADEX odhalily systémové účinky glukokortikosteroidů na králíky, ale při dávkách podstatně vyšších, než je expozice člověka, takže mají jen malý klinický význam. Takové účinky jsou při doporučeném použití přípravku TOBRADEX považovány za nepravděpodobné.

Mutagenita

Ani *in vitro* ani *in vivo* studie s oběma léčivými látkami nezaznamenaly potenciál mutagenity.

Teratogenita

Tobramycin prochází placentou do oběhu plodu a do amniotické tekutiny. Studie na zvířatech se systémovým podáváním vysokých dávek tobramycinu matkám v průběhu organogeneze udávají, že docházelo k toxickému účinku na ledviny a ototoxicitě u plodů. Ostatní studie, provedené s tobramycinem v dávkách až 100 mg/kg/den, podávaných potkanům a králíkům parenterálně (což je více než 400krát více než maximální klinická dávka) neprokázaly žádné případy poškození plodnosti nebo poškození plodu.

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že kortikosteroidy jsou teratogenní. Oční podání přípravku s 0,1% dexamethasonu březím králičím samicím vedlo ke zvýšenému výskytu anomálií plodu a retardaci intrauterinního růstu. Retardace růstu plodu a zvýšený podíl mortality byly rovněž pozorovány při chronické léčbě dexamethasonem na potkanech.

TOBRADEX by se v těhotenství měl používat pouze tehdy, převáží-li jeho potenciální přínos pro matku potenciální riziko pro plod.

Pro vyhodnocení karcinogenního potenciálu přípravku TOBRADEX nebyly provedeny žádné studie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

roztok benzalkonium-chloridu
dihydrát dinatrium-edetátu
chlorid sodný
síran sodný
tyloxapol
hyetelóza
kyselina sírová a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 4 týdny

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Lahvičku uchovávejte ve vzpřímené poloze.

Lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek TOBRADEX, oční kapky je dodáván v 5 ml LDPE lahvičce s kapátkem a polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/706/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 10.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 29.12.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 11. 2023