

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TOBRADEX капки за очи, суспензия

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-16254/12.04.07	
712/15.03.07	<i>[Signature]</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от суспензията съдържа 3 mg тобрамицин (tobramycin) и 1 mg дексаметазон (dexamethasone).

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, суспензия

TOBRADEX е бяла до почти бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Податливи на стероидна терапия очни възпаления и когато съществува риск от поява на повърхностна бактериална инфекция на окото или такава вече съществува (като възпалителни състояния на палпебралната и булбова конюнктива, роговица и преден очен сегмент, хронични предни увеити, химични, радиационни и термични изгаряния на роговицата или перфоративни наранявания на очната ябълка с наличие на чужди тела).

При лечение на възпаление и профилактика на инфекцията след операция на катаракта.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За очно приложение.

Употреба при юноши, възрастни, включително и пациенти в напреднала възраст

Дозата е една или две капки в конюнктивния сак на засегнатото око(очи) на всеки четири до шест часа. По време на първите 24 до 48 часа, дозата може да се увеличи на една или две капки на всеки два часа. Честотата на прилагане трябва да се намалява постепенно на основание подобрене в клиничните показатели. Терапията не трябва да се прекъсва преждевременно.

При тежки състояния, дозата е една или две капки на всеки час докато се овладее възпалението, и постепенно намаляване на дозата до една или две капки на всеки два часа през следващите 3 дни; след това, една до две капки на всеки 4 часа през следващите 5 до 8 дни, и накрая една до две капки дневно през последните 5 до 8 дни, ако е необходимо.

След операция на катаракта, дозата е една капка четири пъти дневно, от деня след операцията до 24 дни. Лечението може да започне преди операцията с една капка четири пъти дневно, да продължи с една капка след операцията, и останалите 23 дни да се капе четири пъти дневно. Ако е необходимо, честотата може да се увеличи до една капка на всеки два часа през първите два дни на лечение.

Препоръчително е вътреочното налягане да се следи регулярно.



Внимателно затворете клепача и натиснете назолакрималния канал след приложението на лекарствения продукт. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в окоето лекарствени продукти и като резултат се намаляват системните нежелани лекарствени реакции.

При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение е необходим интервал от десет до петнайсет минути помежду им.

Употреба при деца

Установена е безопасността и ефикасността при използване на TOBRADEX капки за очи, суспензия при деца над една годинка в продължение на 7 дни за лечение на повърхностно очно възпаление с бактериален произход.

Може да се обмисли вероятна употреба при педиатрични пациенти, при които се налага операция на катаракта.

Употреба при пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания

Не са проведени проучвания с TOBRADEX при пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания. Но поради ниската системна абсорбция на тобрамицин и дексаметазон след локално приложение на лекарствения продукт, не е необходима специална дозировка.

Начин на приложение

Бутилката трябва да се разклати добре преди употреба.

За да се избегне евентуално замърсяване на апликатора-капкомер или суспензията, трябва да се внимава да не се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с апликатора-капкомер на бутилката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества.

Епителни херпес симплекс кератити (*dendritic keratitis*), ваксинация за вариола, варицела и други вирусни заболявания на роговицата и конюнктивата.

Микобактериални инфекции на окоето причинени от, но не само, *acid-fast bacilli* като *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, или *Mycobacterium avium*.

Гъбични заболявания на очните структури.

Не лекувана гнойна инфекция на окоето.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Продължителната употреба (т.е., по-дълго от максималната продължителност изследвана при клинични проучвания [24 дни]) или увеличената честота на приложение могат да доведат до очна хипертензия / глаукома с произтичаща вреда за зрителния нерв и нарушения в зрителната острота и зрителните полета, и образуване на задна субкапсуларна катаракта. При чувствителни пациенти може да се наблюдава повишено вътреочно налягане дори след прилагане на обичайните дози.

Развитието на вторична инфекция е възможно след приложение на комбинации, съдържащи стероиди и антимикробни средства. Гъбичните инфекции на роговицата са изключително склонни към развитие по време на продължително прилагане на стероиди. Трябва да се има предвид вероятността от гъбична инвазия при постоянно роговично възпаление, когато е било използвано лечение със стероиди. Може да се наблюдава и вторична бактериална очна инфекция, поради потискане имунните отговори на гостоприемника. Остри очни гнойни инфекции могат да се маскират или изострят от лечението с кортикостероиди. При болестни състояния,



причиняващи изтъняване на роговицата и склерата, е възможно да се наблюдава перфорация при локално приложение на стероиди.

Чувствителността към локално прилагани аминогликозиди при някои пациенти може да се прояви, обикновено като сърбеж в клепача, подуване, конюнктивна еритема. Ако се прояви реакция на чувствителност, употребата на лекарствения продукт трябва да се преустанови.

Локалното очно приложение на кортикостероиди, може да забави заздравяването на роговицата.

TOBRADEX капки за очи, суспензия съдържа консервант бензалконийс хлорид, който може да причини възпаление и е известно, че може да причини промяна в цвета на меките контактни лещи. Пациентите трябва да отстраняват контактните лещи преди приложението на TOBRADEX и да бъдат информирани да изчакат 15 минути след прилагането на лекарствения продукт, преди да ги поставят обратно.

Пациентите трябва да бъдат информирани да не носят контактни лещи при наличие на очна инфекция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията на TOBRADEX с други лекарства.

Взаимодействия са докладвани след системно приложение на активните вещества поотделно. Системната абсорбция на тобрамицин и дексаметазон е толкова ниска, че рискът от някакво взаимодействие е минимален.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за безопасността на употреба по време на бременност и кърмене при хора.

Бременност

Не са провеждани адекватни и контролирани проучвания с TOBRADEX при бременни жени. Изследване на перорално и парентерално приемане на аминогликозиди (включително тобрамицин) не показва забележим риск за плода. Въпреки това, аминогликозидите преминават през плацентата и трябва да се вземе предвид влиянието им върху плода или новороденото, ако се приемат по време на бременността. Въпреки че няма убедително доказателство, че аминогликозидите са тератогенни, ототоксични или нефротоксични за плода, трябва да се допусне, че тези въздействия са възможни. Виж точка 5.3 относно проучвания при бременни животни.

При бременни TOBRADEX трябва да се използва само, ако потенциалните ползи от лечението оправдават риска за плода.

Кърмачки

При системно лечение, тобрамицинът преминава в човешкото мляко в количества, които могат да повлияят на детето. Системно приеманите кортикостероиди преминават в човешкото мляко и могат да потиснат растежа, да пречат на ендогенната продукция на кортикостероиди или да окажат други неблагоприятни въздействия. Не е известно дали локалното приложение на TOBRADEX може да доведе до системна абсорбция на тобрамицин и дексаметазон, която да е причина за забележими количества в човешкото мляко. Когато локалното приложение е на капки, системното излагане е ниско и рискът от употребата на TOBRADEX се оценява като нисък, но това трябва да се има предвид когато лекарственият продукт се изписва на жени, които кърмят. Тъй като много лекарствени продукти се отделят в човешкото мляко, трябва да се обмисли временно прекратяване на кърменето, докато се прилага TOBRADEX.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както е при употребата на всички капки за очи, и тук е възможно да се появи краткотрайно замъгляване или нарушения в зрението, които да повлияят способността за шофиране или работа с машини. Ако се появи краткотрайно замъгляване на зрението, пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни преди да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клиничните проучвания, включващи над 600 пациенти TOBRADEX капки за очи е прилаган до шест пъти дневно. Не са докладвани сериозни офталмологични или системни нежелани реакции, свързани с лекарствения продукт. Най-често докладваната, свързана с лечението, нежелана реакция е очен дискомфорт (1,7%).

Следните нежелани лекарствени реакции оценени като сигурно, вероятно или възможно свързани с лечението са докладвани по време на клиничните проучвания с TOBRADEX капки за очи, суспензия. Тяхното разпространение е или чести (1,7%), или нечести (по-малко от 1,0% до 0,5%).

Очни нежелани реакции

Чести: очен дискомфорт (краткотрайно парене или шипане по време на приложение).

Нечести: очен пруритус, повишено вътреочно налягане, очна хиперемия, точковидни кератити, еритема, повишено слъзоотделяне, оток и сърбеж в клепача.

Системни нежелани реакции

Не са докладвани чести или нечести нежелани реакции свързани с употребата на TOBRADEX капки за очи, суспензия.

Прегледът на всички пост-маркетингови нежелани реакции (от пускането на пазара на TOBRADEX капки за очи, суспензия до момента) показва, че няма промяна в данните за безопасност, базирани на оценка на всички очни, системни и фармакологични нежелани реакции.

4.9 Предозиране

Клиничните признаци и симптоми на предозиране с TOBRADEX (точковидни кератити, еритема, повишено слъзоотделяне, оток и сърбеж в клепача) могат да наподобяват нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при някои пациенти.

Локалното предозиране на TOBRADEX може да се измие от окото(очите) с хладка вода.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и антиинфекциозни средства в комбинация; кортикостероиди и антиинфекциозни средства в комбинация.

АТС код: S01C A01

Дексаметазон

Ефикасността на кортикостероидите при лечение на възпалителни очни състояния е установена. Кортикостероидите осъществяват своите противовъзпалителни въздействия чрез потискане адхезията на съдовите ендотелни клетки, циклооксигеназа I или II, и експресията на цитокини. Това води до намаляване продукцията на про-възпалителни медиатори и потискане адхезията на



циркулиращите левкоцити към съдовия ендотел, следователно се предотвратява тяхното навлизане във възпалената очна тъкан. Дексаметазонът осъществява противовъзпалителното си въздействие с намаляване активността на минералкортикоидите в сравнение с някои други стероиди, и е един от най-мощните противовъзпалителни агенти.

Тобрамицин

Тобрамицинът е мощен, бързо действащ бактерициден аминогликозиден антибиотик, който въздейства срещу Грам-положителни и Грам-отрицателни организми. Той упражнява първоначалното си влияние върху бактериалните клетки чрез инхибиране на полипептидното свързване и синтеза на нови белтъци от рибозомите.

Активността на тобрамицин е описана *in vitro* чрез минимална инхибиторна концентрация (minimal inhibitory concentration-MIC) на антибиотика, която е мярка за ефикасността на антибиотика срещу всеки бактериален вид. Тъй като минималните инхибиторни концентрации на тобрамицина са много ниски срещу повечето очни патогени, той се счита за широкоспектърен антибиотик. Определени са долните граници за MIC, които класифицират всеки отделен бактериален вид като чувствителен или резистентен към определен антибиотик. Действителната долна граница за MIC за тобрамицина избрана за определени видове взема под внимание истинската чувствителност на видовете, както и C_{max} и AUC фармакокинетични стойности, измерени в серума след перорално приложение. Тези определени долни граници, които класифицират видовете като чувствителни или резистентни, са полезни при предклинично предсказване ефикасността на антибиотици, които се прилагат системно. Когато обаче антибиотикът се прилага локално в много високи концентрации, директно върху местата на инфекция, тези минимални долни граници не са приложими. Повечето видове, които са класифицирани като резистентни чрез системните граници са податливи на локално лечение, или такива видове могат да се потиснат от причинена инфекция, като в случай на профилактика.

При клинични изследвания, тобрамицин разтвор приложен локално показва, че е ефикасен срещу много щамове от най-често срещаните очни патогени, като данните са от пациенти, участващи в тези изследвания. Някои от тези очни патогени се считат "резистентни" на базата на системните долни граници. При клинични проучвания е показано, че тобрамицин е ефективен срещу следните патогени, причиняващи повърхностни очни инфекции:

Грам-положителни бактерии:

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителен или –резистентен*)

Staphylococcus epidermidis (метицилин-чувствителен или –резистентен*)

Други коагулозо-отрицателни видове *Staphylococcus*

Streptococcus pneumoniae (пеницилин-чувствителен или –резистентен*)

Други видове *Streptococcus*

*Бета-лактамният (т.е., метицилин; пеницилин) резистентен фенотип не е свързан с аминогликозидния резистентен фенотип, а двата не са свързани с вирулентността и патогенността. Много метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към тобрамицин (и други аминогликозидни антибиотици). Тези отделни резистентни стафилококи (определени чрез долните граници на MIC), обаче се третират успешно с локално приложение на тобрамицин.

Грам-отрицателни бактерии:

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella spp.



дексаметазон е ниско след локално очно приложение. Върховите стойности на плазмените нива варират от 220 до 888 pg/ml (т.е. 555 ± 217 pg/ml) след прилагане на една капка TOBRADEX във всяко око четири пъти дневно, в два последователни дни.

Дексаметазонът се елиминира чрез метаболизма. Приблизително 60% от дозата се открива в урината като 6- β -хидрохидексаметазон. Непроменен дексаметазон не се открива в урината. Плазменото време на полуживот е относително кратко, 3-4 часа. Дексаметазонът е около 77%-84% свързан със серумния албумин. Клирънсът варира от 0,111 до 0,225 l/hr/kg и количеството на разпределение варира от 0,576 до 1,15 l/kg. Пероралната бионаличност на дексаметазонът е приблизително 70%.

Тобрамицин

Не са проведени клинични фармакокинетични проучвания с TOBRADEX маз за очи. Проучвания с TOBRADEX капки за очи, суспензия показват, че системното излагане на тобрамицин е ниско след локално очно приложение. Плазмените нива на тобрамицин не са измерими при 9 от 12 субекта, на които е приложена една капка TOBRADEX във всяко око четири пъти дневно, в два последователни дни. Най-високото измерено ниво е 0,25 $\mu\text{g/ml}$, което е осем пъти по-ниско от 2 $\mu\text{g/ml}$ концентрация, която е под прага свързан с риск от нефротоксичност.

Тобрамицинът се отделя бързо и пълно с урината чрез гломерулна филтрация, основно като непроменено лекарство. Плазменото време на полуживот е приблизително два часа с клирънс от 0,04 l/hr/kg и количество на разпределение от 0,26 l/kg. Плазменият протеин свързан с тобрамицин е по-малко от 10%. Пероралната бионаличност на тобрамицин е ниска (<1%).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данни за безопасност

Системната токсичност на отделните активни вещества е установена. Системното излагане на тобрамицин в токсични дози, значително над тези срещани при локално очно приложение, могат да се свържат с нефротоксичност и ототоксичност. Системното излагане на дексаметазон може да се свърже с влияния подобни на глюкокортикоиден дисбаланс. Изследвания с повтаряща токсична доза TOBRADEX капки за очи, суспензия показват системни кортикостероидни въздействия при зайци, но в дози значително по-големи от тези, на които са изложени хората и затова са с малко клинично значение. Подобни въздействия са малко вероятни когато TOBRADEX се използва както е препоръчано.

Мутагенност

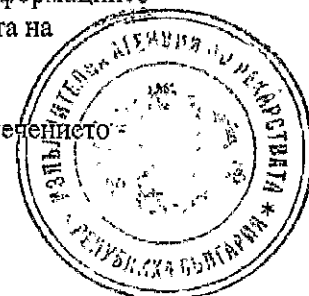
In vitro и *in vivo* проучвания с всяко от активните вещества не показват мутагенен потенциал.

Влияние върху плода

Тобрамицинът преминава през плацентата в кръвообръщението на плода и амниотичната течност. Проучвания при животни, при които майката системно приема високи дози тобрамицин по време на органогенезата показват, че това води до бъбречна токсичност и ототоксичност в ембрионите. Други изследвания с тобрамицин, проведени при плъхове и зайци с дози до 100 mg/kg/дневно, приемани парентерално (> 400-пъти от максималната клинична доза), не показват намалена фертилност или вреда за плода.

При изследвания с животни се установи, че кортикостероидите са тератогенни. Очното приложение на 0,1% дексаметазон при бременни зайци води до увеличаване на малформациите и забавяне на вътрематочния растеж. Забавяне растежа на плода и увеличаване нивата на смъртност се наблюдават при плъхове с хронично лечение с дексаметазон.

При бременни TOBRADEX трябва да се използва само, ако потенциалните ползи от лечението оправдават риска за плода.



Влияние върху плода

Тобрамицинът преминава през плацентата в кръвообръщението на плода и амниотичната течност. Проучвания при животни, при които майката системно приема високи дози тобрамицин по време на органогенезата показват, че това води до бъбречна токсичност и ототоксичност в ембрионите. Други изследвания с тобрамицин проведени при плъхове и зайци с дози до 100 mg/kg/дневно, приемани парентерално (> 400-пъти от максималната клинична доза) не показват намалена фертилност или вреда за плода.

При изследвания с животни се установи, че кортикостероидите са тератогенни. Очното приложение на 0,1% дексаметазон при бременни зайци води до увеличаване на малформациите и забавяне на вътрематочния растеж. Забавяне растежа на плода и увеличаване нивата на смъртност се наблюдават при плъхове с хронично лечение с дексаметазон.

При бременни TOBRADEX трябва да се използва само, ако потенциалните ползи от лечението оправдават риска за плода.

Не са проведени изследвания за проследяване на канцерогенния потенциал на TOBRADEX.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид
Динатриев едетат
Натриев хлорид
Натриев сулфат, безводен (E514)
Тилоксапол
Хидроксиетилцелулоза
Сярна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на рН)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Не са провеждани проучвания за специфични несъвместимости.

6.3 Срок на годност

2 години.

Да не се използва повече от 4 седмици след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

Съхранявайте бутилката изправена.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в плътно затворена опаковка.



6.5 Данни за опаковката

Пластмасова бутилка (DROP-TAINER), с апликатор-капкомер (от LDPE) и полипропиленова капачка на винт със защитен пръстен.

Следният вид опаковка е в продажба: картонена кутия, съдържаща 1 бутилка от 5 ml.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

България
Алкон България ЕООД
ул.Димитър Манов 10, ет.1
София 1408

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-4862/27.02.2002

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

27.02.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2006.

