CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tobrosopt-DEX, (3 mg + 1 mg)/ml, krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml kropli do oczu zawiera 3 mg tobramycyny (*Tobramycinum*) oraz 1 mg deksametazonu (*Dexamethasonum*).

Każda kropla zawiera 120 mikrogramów tobramycyny i 40 mikrogramów deksametazonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,1 mg/ml.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina

Biała zawiesina o pH 5,0-6,5 i osmolalności 280-320 mosmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie zapalenia oraz zapobieganie zakażeniu po operacyjnym usunięciu zaćmy u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna do dwóch kropli do worka spojówkowego (worków spojówkowych) zakażonego oka (oczu) co 4-6 godzin. W pierwszych 24-48 godzinach dawkę produktu można zwiększyć do 1-2 kropli co dwie godziny. Należy stopniowo zmniejszać częstość stosowania produktu, w miarę ustępowania objawów. Należy zachować ostrożność i nie przerywać leczenia przedwcześnie.

W ciężkich przypadkach stosuje się jedną do dwóch kropli do worka spojówkowego (worków spojówkowych) zakażonego oka (oczu) co godzinę, do uzyskania poprawy. Stopniowo produkt stosuje się coraz rzadziej - do 1-2 kropli co dwie godziny przez okres trzech dni. Następnie stosuje się 1-2 krople co 4 godziny przez 5-8 dni, w końcu 1-2 krople dziennie przez 5 do 8 dni, o ile lekarz uzna to za konieczne.

Po zabiegu usunięcia zaćmy stosuje się 1 kroplę cztery razy na dobę, zaczynając od dnia po zabiegu przez okres do 24 dni. Produkt można zastosować dzień przed zabiegiem, w dawce 1 kropla cztery razy na dobę, a następnie 1 kroplę po zabiegu i później 1 kroplę cztery razy na dobę przez kolejne 23 dni. W razie potrzeby, produkt można stosować częściej - do dawki 1 kropla co dwie godziny przez pierwsze dwa dni leczenia.

Zaleca się regularne kontrolowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Tobrosopt-DEX może być stosowany u dzieci w wieku 2 lat i starszych w takich samych dawkach jak u dorosłych. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tobrosopt-DEX u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma dostępnych danych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek
Nie badano działania produktu leczniczego zawierającego tobramycynę i deksametazon w tych populacjach pacjentów. Jednak ze względu na małe wchłanianie ogólnoustrojowe wyżej wymienionych substancji po ich miejscowym podaniu uznaje się, że nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania.

Sposób podawania
Podanie do oka.

Przed użyciem butelkę należy dobrze wstrząsnąć.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i zawiesiny zawartej w butelce, należy zachować ostrożność, by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic oka lub innych powierzchni.
Jeśli po zdjęciu nakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy go wyrzucić przed zastosowaniem produktu.

Po zakropleniu produktu zaleca się delikatnie zamknąć powiekę i ucisnąć przewód nosowo-łzowy. Może to zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu podanego do oka i przyczynić się do zmniejszenia jego ogólnych działań niepożądanych.

W przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów podawanych miejscowo do oka, należy zachować przynajmniej 5 minut przerwy między podaniami kolejnych produktów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zapalenie rogówki wywołane przez wirusa opryszczki.

Niepowikłane usunięcie ciała obcego z rogówki.

Zakażenie grzybicze oka lub nieleczone zakażenia pasożytnicze oka.

Zapalenie rogówki wywołane przez wirusa ospy krowiej, ospy wietrznej/półpaśca oraz inne choroby wirusowe rogówki lub spojówki.

Zakażenia gruźlicze oka wywołane przez *Mycobacteriae*, w tym przez pałeczki kwasooporne, takie jak *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae* lub *Mycobacterium avium*.

Nieleczone ropne zakażenia oka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wyłącznie do stosowania do oczu.

U niektórych pacjentów może wystąpić nadwrażliwość na aminoglikozydy stosowane miejscowo. Objawy nadwrażliwości mogą mieć różne nasilenie: od reakcji miejscowych do reakcji uogólnionych, takich jak rumień, świąd, pokrzywka, wysypka skórna, reakcja anafilaktyczna, reakcja

rzekomoanafilaktyczna lub reakcja pęcherzowa. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości w trakcie stosowania tego produktu leczniczego należy przerwać jego przyjmowanie.

Może również wystąpić krzyżowa nadwrażliwość na inne aminoglikozydy. Należy wziąć pod uwagę, że pacjenci, u których występuje nadwrażliwość na tobramycynę, mogą również wykazywać nadwrażliwość na inne miejscowo i (lub) ogólnie działające aminoglikozydy.

U pacjentów poddanych ogólnemu leczeniu aminoglikozydami obserwowano występowanie ciężkich działań niepożądanych obejmujących neurotoksyczność, ototoksyczność i nefrotoksyczność. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego miejscowego i ogólnego stosowania aminoglikozydów.

Długotrwałe stosowanie produktu (ponad 24 dni - tzn. ponad okres zastosowany w badaniach klinicznych) lub zwiększona częstość jego podawania mogą prowadzić do podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego i (lub) jaskry, a w następstwie tego do uszkodzenia nerwu wzrokowego, zmniejszenia ostrości wzroku i ograniczenia pola widzenia. Może także dojść do tylnej zaćmy podtorebkowej. U pacjentów poddanych długoterminowemu leczeniu kortykosteroidami stosowanymi do oczu, należy rutynowo i często kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe. Jest to szczególnie ważne u dzieci, ponieważ ryzyko podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego wywołanego stosowaniem kortykosteroidów może być większe u dzieci i może wystąpić szybciej niż u dorosłych. Ryzyko rozwoju nadciśnienia ocznego spowodowanego przyjmowaniem kortykosteroidów, oraz tworzenia się zaćmy jest wyższe u pacjentów cierpiących jednocześnie na inne choroby (np. u pacjentów chorych na cukrzycę).

Ogólnoustrojowe wchłanianie deksametazonu w wyniku intensywnego lub długotrwałego podawania do oczu może spowodować wystąpienie zespołu Cushinga i (lub) zahamowanie czynności nadnerczy u predysponowanych pacjentów, w tym u dzieci oraz pacjentów leczonych inhibitorami CYP3A4 (w tym rytonawirem i kobicystatem). W takich przypadkach należy stopniowo zakończyć leczenie.

Kortykosteroidy mogą zmniejszać odporność na zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze jak również ułatwiać ich rozwój oraz mogą maskować kliniczne objawy zakażenia.

U pacjentów z uporczywym owrzodzeniem rogówki należy podejrzewać występowanie zakażenia grzybiczego. W razie wystąpienia zakażenia grzybiczego, należy przerwać leczenie kortykosteroidami.

Długotrwałe stosowanie antybiotyków takich jak tobramycyna może powodować namnażanie się drobnoustrojów opornych, w tym grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia należy zastosować odpowiednie leczenie.

Kortykosteroidy stosowane miejscowo do oczu mogą opóźniać gojenie uszkodzeń rogówki. Miejscowo stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą spowalniać i opóźniać proces gojenia. Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych z miejscowo stosowanymi steroidami może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów z gojeniem rogówki (patrz punkt 4.5).

Podczas miejscowego stosowania steroidów w chorobach powodujących ścieńczenie rogówki lub twardówki opisywano występowanie perforacji.

Zaburzenia widzenia
Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Soczewki kontaktowe
Podczas leczenia stanu zapalnego lub zakażenia oka nie zaleca się noszenia soczewek kontaktowych.

Produkt zawiera 0,1 mg benzalkoniowego chlorku w każdym ml. Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem. Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.
Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne miejscowe stosowanie steroidów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów z gojeniem się rogówki.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu Tobrosopt-DEX z innymi produktami leczniczymi.

Jeśli pacjent stosuje jednocześnie inne krople lub maści podawane do oczu, należy zachować co najmniej 5 minut przerwy pomiędzy podaniami kolejnych leków. Maści do oczu należy stosować na końcu.

Inhibitory CYP3A4 (w tym rytonawir i kobicystat) mogą zmniejszać klirens deksametazonu, co może spowodować nasilenie działania i zahamowanie czynności nadnerczy / wystąpienie zespołu Cushinga. Należy unikać takiego połączenia, chyba że korzyści z leczenia przewyższają zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. W takim przypadku należy obserwować, czy u pacjenta nie występują ogólnoustrojowe działania niepożądane glikokortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność
Nie przeprowadzano badań mających na celu ocenę wpływu miejscowego podania do oka tobramycyny i deksametazonu na płodność u zwierząt i ludzi. Dane kliniczne, pozwalające na ocenę wpływu deksametasonu na płodność mężczyzn i kobiet są ograniczone. Nie obserwowano działań niepożądanych deksametazonu dotyczących płodności w badaniu przeprowadzonym na szczurach z użyciem gonadotropiny kosmówkowej.

Ciąża
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące miejscowego stosowania do oka tobramycyny lub deksametazonu u kobiet w okresie ciąży. Po podaniu dożylnym tobramycyna, i korykosteroidy przenikają przez łożysko. Nie oczekuje się działania ototoksycznego po narażeniu na tobramycynę w okresie życia płodowego. Długotrwałe lub wielokrotne stosowanie kortykosteroidów podczas ciąży wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego. Noworodki, których matki otrzymały podczas ciąży znaczne dawki kortykosteroidów należy starannie obserwować w kierunku wystąpienia objawów niedoczynności kory nadnerczy. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję kortykosteroidów i tobramycyny po ogólnym podaniu tobramycyny i deksametazonu. Działania te, obserwowano, gdy narażenie było większe, niż maksymalne narażenie występujące u ludzi po miejscowym podaniu produktu leczniczego do oka. Tobramycyna nie wykazała działania teratogennego u szczurów i królików. Podanie deksametazonu (w stężeniu 0,1%) do oka prowadziło do wystąpienia anomalii płodu u królików (patrz punkt 5.3). W badaniu dotyczącym doustnego i pozajelitowego podawania aminoglikozydów (w tym tobramycyny) kobietom ciężarnym nie stwierdzono wykrywalnego ryzyka dla płodu. Mimo to, należy pamiętać, że aminoglikozydy przekraczają barierę łożyska i w związku z tym należy brać pod uwagę możliwość ich wpływu na płód i noworodka w przypadku podawania produktu w okresie ciąży. Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów na teratogenność,

ototoksyczność lub nefrotoksyczność aminoglikozydów w stosunku do płodu, należy pamiętać, iż efekty takie są możliwe. Patrz punkt 5.3, w którym opisano badania na ciężarnych samicach zwierząt.

Nie zaleca się stosowania produktu Tobrosopt-DEX w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Tobramycyna przenika do mleka ludzkiego po podaniu ogólnym. Dane dotyczące przenikania deksametazonu do mleka ludzkiego nie są dostępne. Nie wiadomo, czy stosowane miejscowo do oka tobramycyna lub deksametazon przenikają do mleka ludzkiego po miejscowym podaniu do oka. Nie jest prawdopodobne, aby tobramycyna i deksametazon były wykrywalne w mleku ludzkim lub prowadziły do wystąpienia istotnych klinicznie działań u noworodka po miejscowym podaniu produktu leczniczego. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią.
Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Tobrosopt-DEX nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Przemijające niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Jeśli po podaniu kropli do oczu wystąpi niewyraźne widzenie, należy odczekać do momentu uzyskania pełnej ostrości widzenia przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W czasie badań klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane: ból oka, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, podrażnienie oka i świąd oka. Działania te występowały u mniej niż 1% pacjentów.

W badaniach klinicznych dotyczących tobramycyny i deksametazonu w postaci kropli do oczu, zawiesiny zgłaszano następujące działania niepożądane, które sklasyfikowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane** *[Preferowany termin wg MedDRA (wersja 15.1)]*
Zaburzenia oka	*Niezbyt często*: zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, ból oka, świąd oka, uczucie dyskomfortu w oku, podrażnienie oka *Rzadko*: zapalenie rogówki, alergia oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, przekrwienie oka
Zaburzenia żołądka i jelit	*Rzadko*: zaburzenia smaku

Dodatkowe działania niepożądane, zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmują poniższe działania. Na podstawie dostępnych danych nie można określić ich częstości.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane *[Preferowany termin wg MedDRA (wersja 15.1)]*
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	obrzęk powiek, rumień powiek, rozszerzenie źrenicy, nasilone łzawienie, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, uczucie dyskomfortu w brzuchu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień wielopostaciowy, wysypka, obrzęk twarzy, świąd

Opis wybranych działań niepożądanych
Przedłużające się stosowanie kortykosteroidów podawanych do oczu może skutkować zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym z uszkodzeniem nerwu wzrokowego, zmniejszeniem ostrości wzroku oraz ograniczeniem pola widzenia, powstawaniem zaćmy podtorebkowej tylnej oraz opóźnieniem procesu gojenia się ran (patrz punkt 4.4).

Z uwagi na zawartość kortykosteroidu, w przypadku chorób prowadzących do ścieńczenia rogówki lub twardówki, występuje zwiększone ryzyko powstawania perforacji, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

W przypadku jednoczesnego stosowania produktów zawierających kortykosteroidy i produkty przeciwbakteryjne notowano przypadki powstawania wtórnych infekcji. W przypadku długotrwałego stosowania steroidów szczególnie prawdopodobne jest występowanie grzybiczych infekcji rogówki (patrz punkt 4.4).

Ciężkie działania niepożądane obejmujące neurotoksyczność, ototoksyczność i nefrotoksyczność występowały u pacjentów otrzymujących ogólną terapię tobramycyną (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów możliwe jest pojawienie się nadwrażliwości na miejscowo stosowane aminoglikozydy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Widoczne klinicznie przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania kropli do oczu z tobramycyną i deksametazonem (punkcikowe zapalenie rogówki, rumień, wzmożone łzawienie, obrzęk i świąd powiek) mogą być podobne do działań niepożądanych obserwowanych u niektórych pacjentów. Ze względu na właściwości tego produktu, nie oczekuje się występowania działań toksycznych związanych z przedawkowaniem tego produktu po podaniu do oka lub przypadkowym spożyciem zawartości jednej butelki.

W przypadku zakroplenia większej niż zalecana dawki produktu do oka (oczu) można wypłukać jego nadmiar z oka (oczu) letnią wodą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty złożone zawierające leki działające przeciwzapalnie i przeciw zakażeniom; produkty złożone zawierające kortykosteroidy i leki działające przeciw zakażeniom, kod ATC: S01CA01

Deksametazon
Skuteczność kortykosteroidów w leczeniu zapalnych chorób oczu jest dobrze udokumentowana. Działanie przeciwzapalne kortykosteroidów polega na hamowaniu ekspresji naczyniowych nabłonkowych białek adhezyjnych, cyklooksygenazy I i II oraz cytokin. Prowadzi to do zmniejszenia uwalniania mediatorów prozapalnych oraz hamowania przylegania do nabłonka naczyniowego krążących leukocytów, co zapobiega ich atakowi na tkanki oka objęte stanem zapalnym. Deksametazon wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne przy ograniczonej, w porównaniu z innymi steroidami, aktywności mineralokortykoidowej i jest jednym z najsilniej działających produktów przeciwzapalnych.

Tobramycyna
Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym o silnym i szybkim działaniu bakteriobójczym zarówno na bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. Hamuje syntezę łańcuchów polipeptydowych na rybosomach.

Aktywność tobramycyny *in vitro* określa na ogół minimalne stężenie hamujące (ang. *minimal inhibitory concentration*, MIC). Jest to wskaźnik siły działania antybiotyku na poszczególne gatunki bakterii.
Z uwagi na to, że MIC tobramycyny dla większości patogenów oka jest bardzo małe, uważa się ją za antybiotyk o szerokim zakresie działania. Określono wartości MIC, na podstawie których poszczególne szczepy bakterii uznaje się za wrażliwe lub oporne na dany antybiotyk. Wartości graniczne MIC dla tobramycyny dla poszczególnych gatunków uwzględniają wewnętrzną wrażliwość gatunku oraz parametry farmakokinetyczne, C_{max} i AUC, zmierzone w surowicy po podaniu doustnym produktu. Wartości graniczne, na podstawie których dzieli się drobnoustroje na wrażliwe i oporne, wykorzystuje się do określenia skuteczności klinicznej antybiotyków podawanych układowo. Nie są jednak przydatne, gdy antybiotyk jest podawany miejscowo w bardzo dużym stężeniu, bezpośrednio do miejsca zakażenia. Większość szczepów, które w klasyfikacji za pomocą systemowych wartości granicznych MIC zalicza się do opornych, odpowiada na leczenie miejscowe. Zewnętrznie zastosowany antybiotyk może być skuteczny w leczeniu zakażeń takimi szczepami.

W badaniach klinicznych roztwór tobramycyny stosowany miejscowo był skuteczny przeciw wielu szczepom patogenów wywołujących zakażenia oka, które wyizolowano od pacjentów. Niektóre z tych szczepów można by uznać za „oporne” wg systemowych wartości granicznych. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność tobramycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez następujące patogeny powodujące powierzchowne zakażenia oka:

Bakterie Gram-dodatnie
*Staphylococcus aureus** (wrażliwe lub oporne na metycylinę*)
Staphylococcus epidermidis (wrażliwe lub oporne na metycylinę*)
Inne gatunki z rodzaju *Staphylococcus* koagulazo-ujemne
Streptococcus pneumoniae (wrażliwe lub oporne na penicylinę*)
Inne gatunki z rodzaju *Streptococcus*

*Fenotyp oporności na antybiotyk beta-laktamowy (tzn. metycylinę lub penicylinę) nie ma związku z fenotypem oporności na aminoglikozyd; oba te fenotypy z kolei nie mają związku z wirulencją i fenotypami patogennymi. Wykazano, że wiele bakterii z rodzaju *Staphylococcus*, opornych na metycylinę, jest opornych na tobramycynę (i inne antybiotyki aminoglikozydowe). Niemniej jednak, zakażenia wywołane przez oporne szczepy bakterii z rodzaju *Staphylococcus* (co określono na podstawie wartości granicznych MIC) na ogół są skutecznie leczone przy użyciu tobramycyny stosowanej miejscowo.

Bakterie Gram-ujemne
Acinetobacter spp.
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Moraxella spp.
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Badania wrażliwości bakterii wykazały, że w niektórych przypadkach drobnoustroje oporne na gentamycynę są wrażliwe na tobramycynę. Do tej pory nie stwierdzono istotnego zwiększenia się populacji bakterii opornych na tobramycynę. Przy długotrwałym stosowaniu może jednak dojść do rozwoju oporności bakterii. Może występować również oporność krzyżowa na inne aminoglikozydy.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci produktu leczniczego zawierającego tobramycynę z deksametazonem w postaci kropli i w postaci maści do oczu określono na podstawie szerokiego stosowania klinicznego, ale dostępne dane na ten temat są ograniczone. W badaniu klinicznym produktu zawierającego tobramycynę z deksametazonem w postaci zawiesiny, stosowanego w bakteryjnym zapaleniu spojówek, leczono 29 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 17 lat, stosując 1 lub 2 krople co 4 lub 6 godzin przez 5 lub 7 dni. W tym badaniu nie obserwowano różnic w profilu bezpieczeństwa produktu u dorosłych i dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Deksametazon
Po podaniu miejscowym ekspozycja układowa na deksametazon jest mała. Maksymalne stężenia w osoczu krwi produktu podanego po jednej kropli do obu oczu cztery razy na dobę przez dwa kolejne dni wynoszą od 220 do 888 pg/ml (średnio 555±217 pg/ml).

Deksametazon jest eliminowany na drodze przemian metabolicznych. Około 60% dawki wydala się z moczem jako 6-β-hydroksydeksametazon. W moczu nie stwierdza się deksametazonu niezmienionego. Okres półtrwania deksametazonu w osoczu jest względnie krótki i wynosi 3-4 godziny. Około 77-84% deksametazonu wiąże się z albuminami surowicy. Klirens deksametazonu mieści się w zakresie od 0,111-0,225 l/h/kg mc., a objętość dystrybucji wynosi od 0,576-1,15 l/kg mc. Dostępność biologiczna deksametazonu podanego doustnie wynosi około 70%.

Tobramycyna
Po podaniu miejscowym kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem, ekspozycja układowa na tobramycynę jest mała. U 9 na 12 pacjentów, którym przez dwa kolejne dni podawano lek do obu oczu cztery razy na dobę, nie stwierdzono mierzalnych ilościowo stężeń tobramycyny w osoczu krwi. Największe zmierzone stężenie leku wynosiło 0,25 µg/ml, co stanowi ósmą część wartości progowej dla ryzyka wystąpienia działania nefrotoksycznego (2 µg/ml).

Tobramycyna jest szybko i obficie wydalana przez nerki drogą filtracji kłębuszkowej, głównie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania produktu w osoczu krwi wynosi około dwóch godzin, klirens 0,04 l/h/kg mc., a objętość dystrybucji 0,26 l/kg mc. Tobramycyna w małym stopniu wiąże się z białkami osocza (<10%). Dostępność biologiczna tobramycyny po podaniu doustnym jest mała (<1%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane o bezpieczeństwie
Profil układowego działania toksycznego obu substancji czynnych produktu Tobrosopt-DEX jest dobrze znany. Ogólnoustrojowa ekspozycja na tobramycynę w dawkach toksycznych, znacznie przekraczających dawki dostępne ogólnoustrojowo po miejscowym stosowaniu produktów do oczu, może wiązać się z nefrotoksycznością i ototoksycznością. Ogólnoustrojowej ekspozycji na deksametazon mogą towarzyszyć objawy zaburzenia równowagi glikokortykosteroidowej. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym kropli do oczu zawierających deksametazon w postaci zawiesiny ujawniły występowanie u królików działań ogólnych charakterystycznych dla kortykosteroidów. Działania te wywołane zostały dawkami znacznie przekraczającymi ekspozycję uzyskiwaną u człowieka i stąd ich znaczenie kliniczne jest niewielkie. Skutki takie są mało prawdopodobne, gdy stosuje się produkt Tobrosopt-DEX zgodnie z zaleceniami.

Mutagenność
Nie przeprowadzono badań mutagenności produktu Tobrosopt-DEX. Badania deksametazonu wskazują na działanie mutagenne, inne niż za pośrednictwem mutacji punktowych.

Teratogenność
Tobramycyna przenika przez łożysko do krwiobiegu płodu i do płynu owodniowego. W badaniach na zwierzętach, w których ciężarnym samicom podawano duże dawki tobramycyny w okresie organogenezy, wykazano u płodów działania toksyczne na nerki i ototoksyczne. W innych badaniach, przeprowadzonych na szczurach i królikach, którym podawano tobramycynę pozajelitowo w dawkach do 100 mg/kg mc. na dobę (dawka >400 razy większa od maksymalnej dawki klinicznej), nie wykazano cech zaburzenia płodności lub szkodliwego wpływu na płód.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że kortykosteroidy mają działanie teratogenne. Po podawaniu ciężarnym samicom królika deksametazonu w dawce 0,1% w postaci kropli do oczu, stwierdzono zwiększoną częstość wad wrodzonych oraz opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny płodów. U szczurów, którym długotrwale podawano deksametazon, obserwowano opóźnienie wzrostu płodu i zwiększenie wskaźników umieralności.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu Tobrosopt-DEX.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksyetyloceluloza
Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Sodu chlorek
Sodu siarczan bezwodny (E 514)
Disodu edetynian

Tyloksapol
Kwas siarkowy i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Tobrosopt-DEX można używać w ciągu 4 tygodni od pierwszego otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml

Tobrosopt-DEX dostępny jest w butelkach LDPE zawierających 5 ml roztworu z kroplomierzem LDPE i zakrętką HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, pakowanych w tekturowe pudełko.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24
01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21271

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.06.2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.05.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.03.2021 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna z Decyzją URPLWMiPB nr DZL-ZLN.4020.358.2021.2. AB1 z dn. 10.03.2021 r.