

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOBRADEX 1 mg + 3 mg/ml picături oftalmice, suspensie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml picături oftalmice, suspensie conține tobramicină*) 3 mg și dexametazonă 1 mg.
*)1000 UI/mg

Excipient cu efect cunoscut:

Un ml de suspensie conține clorură de benzalconiu 0,1 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, suspensie.

Suspensie de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inflamații oculare care răspund la tratamentul cu steroizi, pentru care este indicată administrarea unui corticosteroid, asociate cu infecții superficiale bacteriene sau care prezintă riscul apariției lor (cum sunt stări inflamatorii ale conjunctivei palpebrale și bulbare, ale corneei și segmentului anterior al globului ocular, uveite anterioare cronice și leziuni corneene datorate arsurilor chimice, termice sau radiațiilor, sau pătrunderii unor corpi străini).

Prevenirea și tratamentul inflamației și profilaxia infecției după chirurgia cataractei la adulți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Medicamentul este destinat uzului oftalmic.

Doze

Utilizarea la adolescenți și adulți, inclusiv vârstnici

Una sau două picături se instilează în sacul/sacii conjunctival/conjunctivali al ochiului/ochilor afectat/afecțat la intervale de 4 - 6 ore. În primele 24 – 48 ore de tratament, doza poate fi crescută la una sau două picături administrate la intervale de 2 ore. Frecvența administrării trebuie redusă treptat o dată cu îmbunătățirea semnelor clinice. Tratamentul nu va fi întrerupt prematur.

În afecțiunile severe, se administrează una sau două picături la intervale de o oră până când inflamația este sub control, iar apoi frecvența administrărilor trebuie micșorată treptat la una sau două picături la intervale de

2 ore timp de 3 zile; ulterior, se administrează una sau două picături la intervale de 4 ore timp de 5 până la 8 zile, și, în sfârșit, dacă se consideră necesar, una sau două picături pe zi timp de 5 până la 8 zile.

După chirurgia cataractei, doza este de o picătură instilată de 4 ori pe zi, începând cu ziua următoare după intervenția chirurgicală, timp de până la 24 zile. Tratamentul poate fi început cu o zi înainte de intervenția chirurgicală, prin administrarea unei picături de 4 ori pe zi, continuând cu o picătură după intervenția chirurgicală și apoi cu o picătură de 4 ori pe zi timp de până la 23 zile. Dacă se consideră necesar, frecvența administrărilor poate crește la o picătură administrată la intervale de 2 ore în primele două zile de tratament.

Se recomandă monitorizarea de rutină a presiunii intraoculare.

După administrare, se recomandă închiderea ușoară a pleoapelor și ocluzia nazolacrimonă. Aceasta poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate oftalmic, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

În cazul utilizării concomitente a mai multor medicament cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat la interval de 5 minute. Unguentele oftalmice vor fi ultimele administrate.

Utilizarea la copii și adolescenți

Tobradex picături oftalmice, suspensie poate fi utilizat la copii cu vârsta de 2 ani sau peste, la aceeași doză ca la adulți. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 5.1. Siguranța și eficacitatea la copii cu vârstă sub 2 ani nu au fost stabilite și nu există date disponibile.

Utilizarea în insuficiența hepatică și renală

Tobradex nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Totuși, datorită absorbției sistemice mici a tobramicinei și dexametazonei după administrarea topică a acestui medicament, nu este necesară ajustarea dozelor.

Mod de administrare

Uz oftalmic.

Flaconul trebuie agitat energic înainte de administrare.

Pentru a evita contaminarea vârfului picurător și a suspensiei oftalmice, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe.

Dacă după deschiderea flaconului sigiliul este desprins, îndepărtați-l înainte de a utiliza produsul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Keratită epitelială indusă de *Herpes simplex*

Vaccină, varicelă și alte afecțiuni virale ale corneei sau conjunctivei.

Infecții micobacteriene ale ochiului produse de - dar fără a se limita la - bacili acido-rezistenți, ca de exemplu *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* sau *Mycobacterium avium*.

Afecțiuni fungice ale structurilor oculare sau infecții parazitare netratate oculare.

Infecții purulente netratate ale ochiului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

După administrare se recomandă închiderea ușoară a pleoapelor și ocluzia nazolacrimonă. Aceasta poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate oftalmic, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

Administrarea îndelungată (mai mare decât durata maximă a tratamentului din studiile clinice [24 zile]) sau frecvența crescută a administrărilor corticosteroizilor cu administrare topică oftalmică pot duce la

hipertensiune intraoculară și/sau glaucom, cu afectarea nervului optic, scăderea acuității vizuale și defecte ale câmpului vizual și la formarea cataractei posterioare subcapsulare. La pacienții sensibili, creșterea presiunii intraoculare poate să apară chiar după doze uzuale.

După utilizarea combinațiilor conținând steroizi și antimicrobiene pot să se dezvolte infecții secundare. Administrarea îndelungată a antibioticelor precum tobramicina poate determina supradezvoltarea organismelor nesusceptibile, inclusiv fungi. În caz de suprainfecție trebuie administrat tratament adecvat.

Existența unei infecții micotice trebuie avută în vedere la pacienții cu ulceratie corneană persistentă. În cazul în care infecția micotică este confirmată, administrarea corticosteroidilor trebuie întreruptă. Utilizarea de lungă durată poate deprima răspunsul imun al gazdei, crescând astfel riscul infecțiilor oculare bacteriene secundare. În afecțiunile acute purulente ale ochiului, corticosteroidii pot masca infecția sau o pot exacerba.

Corticosteroidii pot reduce rezistența la infecții, pot favoriza apariția infecțiilor bacteriene, virale, micotice sau parazitare și pot masca semnele clinice ale infecției.

În acele afecțiuni care produc subțierea corneei și a sclerei, pot să apară perforații după folosirea topică a corticosteroidilor.

La unii pacienți poate să apară hipersensibilitate după administrarea topică a aminoglicozidelor, care se manifestă de obicei prin mâncărimi ale pleoapelor, edem, eritem conjunctival. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate în timpul administrării acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt.

Corticosteroidii administrați topic oftalmic pot întârzia procesul de vindecare a leziunilor corneene. AINS administrate topic au de asemenea ca efect încetinirea sau întârzierea procesului de vindecare. Utilizarea concomitentă a AINS administrate topic și a steroizilor administrați topic poate crește riscul de probleme la vindecare. (vezi pct. 4.5).

Poate apărea de asemenea sensibilitatea încrucișată la alte aminoglicozide. De asemenea, trebuie luată în considerare posibilitatea ca pacienții care devin sensibili la tobramicină administrată topic să fie sensibili și la alte aminoglicozide administrate topic și/sau sistemic.

În cazul pacienților cărora li s-au administrat sistemic aminoglicozide au fost raportate reacții adverse severe, inclusiv neurotoxicitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate. Administrarea concomitentă trebuie realizată cu precauție.

În cazul pacienților cărora li se administrează oftalmic corticosteroidi se recomandă ca presiunea intraoculară să fie verificată constant și frecvent. Acest lucru este important mai ales la copii și adolescenți tratați cu produse care conțin dexametazonă, deoarece riscul de hipertensiune oculară indusă de corticosteroidi poate fi mai mare la copii și poate să apară mai devreme decât răspunsul adulților la corticosteroidi. Frecvența și durata tratamentului trebuie să fie examinate cu atenție și PIO trebuie să fie monitorizată de la începutul tratamentului, recunoscându-se riscul unei creșteri instalate mai devreme și mai rapide a PIO indusă de steroizi, la pacienții copii și adolescenți. Riscul de hipertensiune oculară indusă de corticosteroidi și/sau de formare a cataractei este mai mare la pacienții predispuși (de exemplu pacienți cu diabet zaharat).

Sindromul Cushing și/sau supresia glandelor suprarenale asociate cu absorbția sistemică a dexametazonei cu administrare oftalmică pot apărea după tratamentul continuu, intensiv sau de lungă durată, la pacienții predispuși, incluzând copii, adolescenți și pacienți tratați cu inhibitori ai CYP3A4 (inclusiv ritonavir și cobicistat). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt prin scăderea treptată a dozelor.

Tulburări vizuale

Pot fi raportate tulburări vizuale la administrarea de corticosteroidi sistemici și topici. Dacă un pacient prezintă simptome, cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări vizuale, pacientul trebuie trimis la un medic oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile ale acestora care pot include cataractă, glaucom sau afecțiuni

rare, cum este corioretinopatia seroasă centrală (CRSC), care au fost raportate după utilizarea de corticosteroizi sistemici și topici.

Se recomandă precauție la prescrierea Tobradex picături oftalmice la pacienții cu tulburări neuromusculare cunoscute sau suspectate, cum sunt miastenia gravis sau boala Parkinson. Aminoglicozidele pot agrava slăbiciunea musculară din cauza efectului lor posibil asupra funcției neuromusculare.

Excipienți

Tobradex, picături oftalmice, suspensie, conține clorură de benalconiu, care poate provoca iritații și poate decolora lentilele de contact moi. Evitați contactul cu lentilele de contact moi. În cazul în care pacienților le este permisă purtarea lentilelor de contact, aceștia trebuie instruiți să îndepărteze lentilele de contact înainte de administrarea *Tobradex* și să aștepte minim 15 minute înainte de a le aplica din nou.

Purtarea lentilelor de contact nu este recomandată în condițiile existenței unei inflamații sau infecții oculare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă a steroizilor administrați topic și a AINS administrate topic poate crește riscul de probleme la vindecarea leziunilor corneene.

Inhibitori ai CYP3A4 (inclusiv ritonavir și cobicistat) pot crește expunerea sistemică, ceea ce duce la un risc crescut de supresie a funcției glandelor suprarenale/sindrom Cushing (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiile depășesc riscul crescut de apariție a reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea efectelor corticosteroide sistemice.

În cazul administrării topice oftalmice nu au fost raportate interacțiuni relevante din punct de vedere clinic. Au fost raportate interacțiuni după administrarea sistemică separată a celor două substanțe active din *Tobradex*. Totuși, absorbția sistemică a tobramicinei și dexametazonei după administrare topică oftalmică este atât de mică, încât riscul apariției interacțiunilor este minim.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La om nu a fost stabilită siguranța utilizării în timpul sarcinii și în perioada alăptării.

Fertilitate

Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectul *tobramicinei* asupra fertilității la om sau animale. Există date clinice limitate pentru a evalua efectul dexametazonei asupra fertilității masculine sau feminine. Dexametazona a fost lipsită de efecte adverse asupra fertilității într-un model pe șobolani injectați cu gonadotropină corionică.

Sarcină

Nu există sau există date limitate privind utilizarea topică oculară a tobramicinei și dexametazonei la femeile gravide. Tobramicină traversează placenta fătului după administrarea intravenoasă la femeile gravide. Nu este de așteptat ca tobramicina să cauzeze ototoxicitate în urma expunerii intrauterine. Utilizarea prelungită sau repetată de corticosteroizi în timpul sarcinii a fost asociată cu creșterea riscurilor de întârziere a creșterii intrauterine. Nou-născuții din mame care au primit doze substanțiale de corticosteroizi în timpul sarcinii trebuie să fie monitorizate cu atenție pentru depistarea semnelor de hipoadrenalism.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere după administrarea sistemică a tobramicinei și dexametazonă. Aceste efecte au fost observate după expunerile considerate suficient de mari față de doza maximă oculară umană eliberată după utilizarea de către mamă a produsului. Administrarea tobramicinei la șobolani sau iepuri nu a demonstrat că induce teratogenitate. Administrarea oculară de dexametazona 0,1% a condus la anomalii fetale la iepuri (vezi punctul 5.3).

Tobradex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptare

Tobramicina se excretă în laptele uman dacă este administrată sistemic. Nu există date disponibile privind trecerea dexametazonei în laptele matern uman. Nu se cunoaște dacă tobramicina sau dexametazona administrate topic oftalmic se excretă în laptele matern. Nu este probabil ca urme de tobramicină și dexametazonă să poată fi detectate în laptele uman sau să fie capabile să producă efecte clinice la copil în urma utilizării topice a produsului.

Existența unui risc de afectare a sugarului nu poate fi exclusă. O decizie trebuie să fie luată, fie de a întrerupe alăptarea fătului, fie de a întrerupe tratamentul femeii care alăptează sau de a se abține de la tratament, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TOBRADEX nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ca și în cazul administrării altor picături oftalmice, încețoșarea tranzitorie a vederii sau alte tulburări ale vederii pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă după administrare apare încețoșarea vederii, pacientul trebuie să aștepte până când vederea revine la normal înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost dureri oculare, creșterea presiunii intraoculare, iritații oculare și prurit ocular, înregistrate la mai puțin de 1% din pacienți.

Pe parcursul studiilor clinice cu *Tobradex, picături oftalmice, suspensie*, au fost raportate următoarele reacții adverse, apreciate ca fiind sigur, probabil sau posibil legate de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu *Tobradex, picături oftalmice, suspensie*, acestea fiind clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse <i>[Termen preferat MedDra]</i>
Tulburări oculare	<i>Mai puțin frecvente:</i> creșterea presiunii intraoculare, dureri oculare, prurit ocular, disconfort ocular, iritații oculare <i>Rare:</i> keratită, alergii oculare, vedere încețoșată (vezi pct. 4.4), uscarea ochilor, hiperemie
Tulburări gastro-intestinale	<i>Rare:</i> disgeuzie
Tulburări endocrine	<i>Necunoscut:</i> Sindrom Cushing, supresie a glandelor suprarenale (vezi pct. 4.4)

Alte reacții adverse identificate în perioada ulterioară comercializării sunt prezentate mai jos. Frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse <i>[Termen preferat MedDra]</i>
Tulburări ale sistemului imunitar	reacție anafilactică, hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	amețeală, durere de cap

Tulburări oculare	edem al pleoapelor, eritem al pleoapelor, midriază, lăcrimare excesivă
Tulburări gastro-intestinale	greață, disconfort abdominal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem polimorf, urticarie, umflarea feței, prurit

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Utilizarea îndelungată a corticosteroizilor cu administrare topică oftalmică poate duce la hipertensiune intraoculară cu afectarea nervului optic, scăderea acuității vizuale și defecte ale câmpului vizual, la formarea cataractei posterioare subcapsulare și întârzierea procesului de vindecare a leziunilor corneene (vezi pct. 4.4).

Din cauza corticosteroizilor din componență, în acele afecțiuni care produc subțierea corneei sau a sclerei, riscul apariției perforațiilor este mai mare, în special după tratament prelungit (vezi pct. 4.4).

După utilizarea combinațiilor conținând steroizi și antimicrobiene pot să se dezvolte infecții secundare. Dezvoltarea infecțiilor micotice ale corneei este favorizată de aplicarea pe termen lung a steroizilor (vezi pct. 4.4).

În cazul pacienților cărora li s-au administrat sistemic tobramicină au fost raportate reacții adverse severe, inclusiv neurotoxicitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate (vezi pct. 4.4). La unii pacienți poate să apară hipersensibilitate după administrarea topică a aminoglicozidelor (vezi pct. 4.4).

Alte efecte adverse raportate în asociere cu componentele individuale ale tobramicin-dexametazonei- picături oftalmice, unguent oftalmic, sunt enumerate în informațiile privind produsul pentru dexametazonă picături oftalmice / unguent oftalmic și tobramicin picături oftalmice și/sau unguent oftalmic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semnele și simptomele clinice aparente ale unui supradozaj al *Tobradex* (keratită punctată, eritem, lăcrimare excesivă, edem și mâncărime a pleoapelor) pot fi similare cu reacțiile adverse observate la unii pacienți.

Un supradozaj topic al *Tobradex* poate fi îndepărtat din ochi cu apă caldă.

Datorită caracteristicilor acestui preparat, nu se preconizează efecte toxice în cazul unui supradozaj ocular sau în cazul ingerării accidentale a conținutului flaconului sau tubului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse oftalmologice; antiinflamatoare și antiinfecțioase în combinație; corticosteroizi și antiinfecțioase în combinație, codul ATC: S01CA01

Mecanism de acțiune

Dexametazona

Eficacitatea corticosteroizilor în tratamentul stărilor inflamatorii oculare este bine stabilită. Corticosteroizii își manifestă efectele antiinflamatorii prin inhibarea ciclooxigenazei I sau II, responsabile de adeziunea moleculelor la celulele endoteliale vasculare, și a citokinelor. Aceasta are ca urmare o producție scăzută de mediatori ai inflamației și o suprimare a adeziunii leucocitelor circulante la endoteliul vascular, fapt care previne agresiunea lor asupra țesutului ocular inflammat. Dexametazona are proprietăți antiinflamatoare puternice și activitate mineralocorticoidă scăzută, comparativ cu alți steroizi, și este una dintre cele mai puternice antiinflamatoare.

Tobramicina

Tobramicina este un antibiotic aminoglicozidic puternic, cu activitate bactericidă pe microorganisme Gram-pozitiv și Gram-negativ. Tobramicina își exercită efectul asupra celulelor bacteriene prin inhibarea agregării și sintezei polipeptidelor în ribozomi.

În general, activitatea *in vitro* a tobramicinei este caracterizată de concentrația minimă inhibitorie (CMI) a antibioticului, care este o măsură a potenței unui antibiotic împotriva fiecărei specii bacteriene. Deoarece valoarea CMI a tobramicinei este foarte mică pentru majoritatea microorganismelor patogene la nivel ocular, acest antibiotic este considerat a avea spectru larg de activitate. Au fost definite pragurile CMI, care clasifică tulpinile bacteriene ca sensibile sau rezistente la un anumit antibiotic. Pragurile CMI reale ale tobramicinei pentru o anumită specie iau în considerare sensibilitatea intrinsecă a speciei precum și două valori farmacocinetice (C_{max} și ASC - aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) măsurate în ser după administrare orală. Aceste valori ale pragurilor, clasificând tulpinile ca sensibile sau rezistente, au fost utile în aprecierea eficacității clinice a antibioticelor care se administrează sistemic. Totuși, când antibioticul se administrează topic în concentrații foarte mari direct la locul infecției, aceste valori ale pragurilor nu mai sunt aplicabile. Majoritatea tulpinilor care ar fi clasificate ca rezistente de către pragurile sistemice sunt tratate topic cu succes, sau dezvoltarea lor poate fi inhibată, ca în cazul profilaxiei.

Tobramicina sub formă de soluție oftalmică administrată topic s-a dovedit a fi eficace în studii clinice pe majoritatea tulpinilor patogenilor oculari cel mai frecvent întâlniți, obținute de la pacienții înrolați în studii. Unii dintre acești patogeni oculari ar putea fi considerați “rezistenți” pe baza pragurilor sistemice. În studii clinice, tobramicina s-a dovedit a fi eficace împotriva următorilor agenți patogeni obținuți din infecții superficiale ale ochiului:

Bacterii Gram-pozitiv:

Staphylococcus aureus (meticilin-sensibil sau rezistent*)

Staphylococcus epidermidis (meticilino-sensibil sau - rezistent*)

Alte specii de *Staphylococcus* coagulazo-negative

Streptococcus pneumoniae (penicilino-sensibil sau - rezistent*)

Alte specii de *Streptococcus*

*) Fenotipul rezistent la beta-lactamine (de exemplu, metilina, penicilina) nu are nici o legătură cu fenotipul rezistent la aminoglicozide și nici unul dintre ele nu are legătură cu fenotipul patogeniei sau virulenței. Mulți stafilococi metilino-rezistenți sunt rezistenți la tobramicină (și la alte antibiotice aminoglicozide). Totuși, aceste tulpini definite ca rezistente pe baza pragurilor CMI, sunt, în general, tratate topic cu succes cu tobramicină.

Bacterii Gram-negativ:

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella spp.

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tobradex picături oftalmice, suspensie și unguent oftalmic la copii au fost stabilite pe baza unei ample experiențe clinice, dar sunt disponibile numai date limitate. Într-un studiu clinic cu Tobradex picături oftalmice, suspensie pentru tratamentul conjunctivitei bacteriene, 29 de pacienți copii, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, au fost tratați cu 1 sau 2 picături de Tobradex la fiecare 4 sau 6 ore pentru 5 sau 7 zile. În acest studiu, nu s-au observat diferențe în profilul de siguranță la pacienții adulți și copii.

Studiile asupra sensibilității bacteriene demonstrează că în unele cazuri microorganismele rezistente la gentamicină rămân sensibile la tobramicină. Nu a apărut încă o populație bacteriană semnificativă, rezistentă la tobramicină; cu toate acestea, rezistența bacteriană se poate dezvolta după întrebuințare prelungită.

Poate să apară rezistență încrucișată cu alte antibiotice aminoglicozidice; în cazul apariției reacției de hipersensibilitate, se va întrerupe administrarea medicamentului și se va institui terapia adecvată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dexametazona

Studiile efectuate cu *Tobradex, picături oftalmice, suspensie* au demonstrat că expunerea sistemică la dexametazonă este mică după administrare topică oculară. Concentrațiile plasmatice maxime au variat între 220-888 pg/ml (valori medii 555 ± 217 pg/ml) după administrarea unei picături de *Tobradex* în fiecare ochi de 4 ori pe zi timp de două zile consecutiv.

Dexametazona este eliminată prin metabolizare. Aproximativ 60% din doză se regăsește în urină ca 6- β -hidroxidexametazonă. Dexametazona nemodificată nu se regăsește în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este relativ scurt, de 3-4 ore. Dexametazona se leagă în proporție de aproximativ 77-84% de albumina serică. Clearance-ul variază de la 0,111 la 0,225 l/oră și kg, iar volumul de distribuție variază de la 0,576 la 1,15 l/kg. Biodisponibilitatea orală a dexametazonei este de aproximativ 70%.

Tobramicina

Studiile efectuate cu *Tobradex, picături oftalmice, suspensie* au demonstrat că expunerea sistemică la tobramicină este mică după administrare topică oculară. Concentrațiile plasmatice de tobramicină nu au fost cuantificabile la 9 din 12 pacienți cărora li s-a administrat o picătură de *Tobradex* în fiecare ochi de patru ori pe zi timp de două zile consecutiv. Cea mai mare concentrație plasmatică care a putut fi măsurată a fost de 0,25 μ g/ml, valoare care este de opt ori mai mică decât concentrația de 2 μ g/ml, cunoscută ca fiind sub pragul asociat cu riscul de nefrotoxicitate.

Tobramicina se excretă rapid și în cantități mari în urină prin filtrare glomerulară, în principal nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ două ore cu un clearance de 0,04 l/oră și kg și un volum de distribuție de 0,26 l/kg. Legarea tobramicinei de proteinele plasmatice se realizează în proporție mică, mai puțin de 10%. Biodisponibilitatea orală a tobramicinei este mică (<1%).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om privind expunerea topică oculară la tobramicină sau dexametazona pe baza studiilor de toxicitate, genotoxicitate și carcinogenitate convenționale cu doze repetate topice oculare. Efectele din studiile non-clinice reproductive și de dezvoltare cu tobramicină și dexametazonă au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de doza maximă oculară umană ceea ce indică o relevanță scăzută pentru utilizarea clinică în tratamentele de scurtă durată și la doze mici.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconiu
Edetat disodic
Clorură de sodiu
Sulfat de sodiu anhidru
Tiloxapol
Hidroxietylceluloză
Acid sulfuric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilitati

Nu au fost efectuate studii specifice asupra incompatibilităților dintre *Tobradex* și alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani, în ambalajul original.
Cel mult 28 zile după prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, ferit de îngheț, în ambalajul original.
A se păstra flaconul picurător în poziție verticală, cu vârful în sus.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon picurător din PEJD conținând 5 ml picături oftalmice, suspensie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NOVARTIS EUROPHARM LIMITED
Vista Building Elm Park
Merion Road Dublin 4, Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8966/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reautorizare – Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.