

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

TOBRADEX 3 mg + 1 mg/ml kapi za oko, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml suspenzije sadrži 3 mg tobramicina i 1 mg deksametazona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml suspenzije sadrži 0,1 mg benzalkonijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, suspenzija.

Tobradex kapi su bijela do žućkastobijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za upalna stanja oka koja odgovaraju na liječenje kortikosteroidima i za koje je indicirana primjena kortikosteroida, te gdje postoji površinska bakterijska infekcija oka ili rizik bakterijske infekcije oka mikroorganizmima koji odgovaraju na liječenje tobramicinom, a rezistentni su na većinu ostalih antibiotika, posebno *Pseudomonas aeruginosa*.

Kortikosteroidi za oko su indicirani kod upalnih stanja palpebralnog i bulbarnog dijela konjunktive, rožnice i prednjeg segmenta oka, gdje je poznati rizik primjene kortikosteroida kod određenih infektivnih konjunktivitisa prihvatljiv, da bi se postiglo smanjenje edema i upale. Indicirani su također kod kroničnog anteriornog uveitisa i ozljeda rožnice uzrokovanih kemijskim agensima, radijacijom, toplotnim opeklinama, ili penetracijom stranog tijela (vodeći računa o kontraindikacijama).

Kortikosteroidi u obliku kapi za oko smiju se propisati tek nakon pregleda oka.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna do dvije kapi ukapavaju se u konjunktivalnu vrećicu bolesnog oka svakih 4 sata. Tijekom početnih 24 do 48 sati doza se može povećati do jedne ili dvije kapi svaka dva sata.

Kod teških oboljenja ukapavaju se 1 do 2 kapi svakog sata, dok se upala ne stavi pod kontrolu, nakon čega se učestalost ukapavanja postepeno smanjuje na primjenu 1 do 2 kapi svaka dva sata tijekom 3 dana; 1 do 2 kapi svaka četiri sata sljedećih 5 do 8 dana i na kraju 1 do 2 kapi svaki dan sljedećih 5 do 8 dana, ukoliko je potrebno. Nužan je oprez da se liječenje ne prekine prerano.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene u djece nisu ustanovljene.

Način primjene

Samo za okularnu primjenu.

Nakon primjene kapi u oko potrebno je držati kapke zatvorenima 2 minute i zatvoriti lakrimalni kanal prstom 2 minute, kako bi se smanjila sustavna resorpcija.

Nakon skidanja poklopca, ukoliko je zaštitni obruč za evidenciju prvog otvaranja klimav, potrebno ga je ukloniti prije primjene lijeka.

Ako se primjenjuje više od jednog lijeka za lokalnu primjenu u oko, lijekovi se moraju primijeniti s najmanje 5 minuta razmaka između primjene. Ako se primjenjuje mast za oko, potrebno ju je primijeniti posljednju.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Herpes simpleks keratitis (dendritički keratitis).

Vakcinija, varicela i ostale virusne infekcije rožnice ili konjunktive.

Gljivična oboljenja struktura oka ili neliječene parazitske infekcije oka.

Mikobakterijske infekcije oka.

Tobradex se ne smije primijeniti nakon nekomplikirane ekstrakcije stranog tijela iz rožnice ili kod upala i ozljeda ograničenih na površinski epitel rožnice.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prvom propisivanju i ponavljanju propisivanja mora prethoditi pregled bolesnika s nekim od pomagala za povećanje poput biomikroskopije procijepnom svjetiljkom i, ako je potrebno, bojanje fluoresceinom.

Osjetljivost na lokalno primijenjene aminoglikozidne antibiotike može se pojaviti u nekih bolesnika. Težina reakcija preosjetljivosti može varirati od lokalnih do općih reakcija kao što su eritem, svrbež, urtikarija, osip. U slučaju razvoja preosjetljivosti tijekom primjene ovog lijeka, potrebno je prekinuti liječenje.

Moguća je pojava križne preosjetljivosti na ostale aminoglikozide te je potrebno razmotriti mogućnost da bolesnici u kojih se javi osjetljivost na tobramicin primijenjen lokalno mogu također biti osjetljivi na ostale lokalno i/ili sustavno primijenjene aminoglikozide.

Ozbiljne nuspojave uključujući neurotoksičnost, ototoksičnost i nefrotoksičnost dogodile su se u bolesnika koji su sustavno primali aminoglikozide. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni sa sistemskim aminoglikozidima.

Potreban je oprez prilikom primjene Tobradex kapi u bolesnika s poznatim neuromuskularnim poremećajima ili sumnjom na neuromuskularne poremećaje kao što su miastenija gravis ili parkinsonizam s obzirom da aminoglikozidi mogu pogoršati slabost mišića, kao rezultat njihovog potencijala za stvaranje neuromuskularne blokade.

Produljena primjena antibiotika kao što je tobramicin može rezultirati pojačanim rastom neosjetljivih organizama, uključujući gljivice. U slučaju pojave superinfekcije, potrebno je prekinuti primjenu i primijeniti odgovarajuću terapiju.

Lokalna primjena kortikosteroida može biti praćena smanjenjem urinarne sekrecije kortizola, kao i smanjenjem koncentracije kortizola u plazmi. Kortikosteroidi su povezani sa supresijom hipotalamičko-pituitarno-adrenalne (HPA) osovine, Cushingovim sindromom, usporenim rastom u djece, posebno kod primjene visokih doza ili dugotrajne primjene.

Produljena primjena i/ili učestalija primjena oftalmičkih kortikosteroida povećava rizik od očnih komplikacija i može izazvati sustavne nuspojave. Ukoliko nakon razumnog perioda terapije ne dolazi do poboljšanja upalnog stanja, moraju se primijeniti drugi oblici terapije kako bi se smanjili navedeni rizici.

Produljena lokalna primjena oftalmičkih kortikosteroida može rezultirati očnom hipertenzijom i/ili glaukomom, s posljedičnim oštećenjem vidnog živca, smanjenjem oštine vida, poremećajima vidnog polja, te pojavom stražnje subkapsularne katarakte. U bolesnika koji dulje vrijeme primaju terapiju oftalmičkim kortikosteroidima, intraokularni tlak se mora redovno i često kontrolirati. Ovo je posebno važno u pedijatrijskih bolesnika, stoga što je rizik pojave kortikosteroidom inducirane očne hipertenzije veći u djece i može se dogoditi ranije nego u odraslih. Tobradex nije indiciran za primjenu u djece jer sigurnost i djelotvornost u djece nisu ustanovljene.

Rizik od kortikosteroidom induciranog povišenog intraokularnog tlaka i/ili nastanka katarakte povećan je u predisponiranih bolesnika (npr. u bolesnika s dijabetesom). U bolesnika s obiteljskom ili osobnom anamnezom glaukoma postoji veći rizik od kortikosteroidom induciranog povišenog očnog tlaka. Ukoliko se lijek koristi 10 i više dana, očni se tlak mora redovno pratiti unatoč činjenici da je to otežano u djece i bolesnika koji ne surađuju. Bolesnici koji imaju glaukom moraju se kontrolirati na tjednoj bazi.

Kortikosteroidi mogu smanjiti otpornost organizma na infekcije i pridonijeti razvoju bakterijskih, gljivičnih, virusnih ili parazitskih infekcija te prikriti kliničke znakove infekcije ili upale. Produljena primjena može suprimirati imunološki odgovor i tako povećati opasnost od pojave sekundarne infekcije oka.

U bolesnika s dugotrajnim ulkusom rožnice potrebno je posumnjati na gljivičnu infekciju. U slučaju pojave gljivične infekcije potrebno je prekinuti terapiju kortikosteroidima.

Lokalno primijenjeni oftalmički kortikosteroidi mogu usporiti zacjeljivanje rana rožnice. Poznato je da lokalni NSAIL-i također usporavaju ili produljuju zacjeljivanje. Istodobna primjena lokalnih NSAIL-a i lokalnih steroida može povećati mogućnost problema sa zacjeljivanjem rožnice (vidjeti dio 4.5).

Kod bolesti kod kojih dolazi do stanjenja rožnice ili sklere, lokalna primjena lijekova koji sadržavaju kortikosteroide može dovesti do perforacije.

Cushingov sindrom i/ili adrenalna supresija povezana sa sistemskom apsorpcijom okularno primjenjenog deksametazona može se pojaviti nakon intenzivne ili dugotrajne kontinuirane terapije u bolesnika s predispozicijom, uključujući djecu i bolesnike liječene s CYP3A4 inhibitorima (uključujući ritonavir i kobicistat). U ovim slučajevima, liječenje je potrebno postupno prekinuti.

Ne preporuča se nošenje kontaktnih leća (tvrdih ili mekih) tijekom liječenja očnih infekcija ili upala.

Tobradex kapi sadrže konzervans benzalkonijev klorid, koji može uzrokovati iritacije oka i promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Potrebno je izbjegavati dodir s mekim kontaktnim lećama. Ako je bolesnicima dozvoljeno nošenje kontaktnih leća, mora ih se uputiti da prije ukapavanja kapi u oči izvade kontaktne leće, te pričekaju barem 15 minuta nakon primjene lijeka prije njihovog ponovnog stavljanja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene u djece nisu ustanovljene.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Tobradex s drugim lijekovima.

Istodobna primjena lokalnih steroida i lokalnih NSAIL-a može povećati mogućnost problema sa zacjeljivanjem rožnice (vidjeti dio 4.4).

CYP3A4 inhibitori (uključujući ritonavir i kobicistat): mogu smanjiti klirens deksametazona, što rezultira njegovim povećanim učinkom i adrenalnom supresijom/Cushingovim sindromom (vidjeti dio 4.4). Ovu kombinaciju je potrebno izbjegavati, osim ako korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je potrebno pratiti bolesnike zbog moguće pojave sistemskih učinaka kortikosteroida.

Objavljeni su podaci o interakcijama pojedinih djelatnih tvari pri sustavnoj primjeni. Međutim, sustavna apsorpcija tobramicina i deksametazona nakon oftalmičke primjene tako je slaba da je rizik od bilo kakve interakcije minimalan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o lokalnoj oftalmičkoj primjeni tobramicina ili deksametazona u trudnica su ograničeni ili ih nema.

Produljena ili opetovana sustavna primjena kortikosteroida tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom od usporavanja rasta u maternici i smanjene težine pri porodu te se ovaj rizik ne može isključiti za oftalmičku primjenu. Dojenčad čije su majke primale znatne doze kortikosteroida tijekom trudnoće potrebno je pažljivo pratiti zbog mogućih znakova hipoadrenalizma.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sustavne primjene tobramicina i deksametazona u dozama znatno većim od onih u Tobradex kapima i imaju ograničenu kliničku relevantnost.

Teratogenost tobramicina nije pokazana u štakora i kunića.

Oftalmička primjena 0,1% deksametazona imala je za posljedicu anomalije fetusa u kunića (vidjeti dio 5.3).

Tobradex se u trudnoći smije primijeniti samo ako moguća korist za majku nadmašuje moguće rizike za plod.

Dojenje

Tobramicin se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi nakon sustavne primjene. Nema dostupnih podataka o prijelazu deksametazona u majčino mlijeko u ljudi.

Nije poznato izlučuju li se tobramicin ili deksametazon u majčino mlijeko u ljudi nakon lokalne oftalmičke primjene. Malo je vjerojatno da će količina tobramicina i deksametazona koja se izlučuju u majčino mlijeko nakon lokalne primjene imati štetan utjecaj na dojenče. Odluku o primjeni lijeka treba donijeti na temelju procjene koristi lijeka za majku i mogućeg rizika za dijete.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja koja bi procijenila učinak lokalne oftalmičke primjene Tobradex kapi na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kao i kod drugih kapi za oko, neposredno nakon primjene moguće je prolazno zamućenje vida. Privremeno zamućen vid i ostali poremećaji vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima. Ako se nakon primjene kapi vid zamuti, bolesnik mora pričekati da mu se vid razbistri prije upravljanja motornim vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima bile su bol u oku, povišen intraokularni tlak, iritacija oka, nelagoda u oku i svrbež oka, koje su se javile u manje od 1 % bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Tobradex i razvrstane su prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave
Poremećaji oka	<i>Manje često:</i> povišeni intraokularni tlak, bol u oku, svrbež oka, nelagoda u oku, iritacija oka <i>Rijetko:</i> keratitis, alergija oka, замуćenje vida, suho oko, hiperemija oka
Poremećaji probavnog sustava	<i>Rijetko:</i> disgeuzija

Dodatne nuspojave zabilježene u post-marketingškim prijavama prikazane su u sljedećoj tablici. Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Nepoznato:</i> preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	<i>Nepoznato:</i> omaglica, glavobolja
Poremećaji oka	<i>Nepoznato:</i> edem vjeđa, eritem vjeđa, midrijaza, pojačano suženje
Endokrini poremećaji	<i>Nepoznato:</i> Cushingov sindrom, adrenalna supresija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	<i>Nepoznato:</i> mučnina, nelagoda u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Nepoznato:</i> multififormni eritem, osip, oticanje lica, svrbež

Opis odabranih nuspojava

Produljena lokalna primjena oftalmičkih kortikosteroida može rezultirati povišenim intraokularnim tlakom s oštećenjem očnog živca, smanjenom vidnom oštrinom, defektima vidnog polja i stvaranjem stražnje subkapsularne katarakte, te produljenim zacjeljivanjem rana (vidjeti dio 4.4).

Zbog kortikosteroidne komponente, kod bolesti koje uzrokuju stanjenje rožnice ili sklere postoji veći rizik od perforacije, osobito nakon produljene terapije (vidjeti dio 4.4.)

Razvoj sekundarnih infekcija pojavio se nakon primjene kombinacija koje sadrže kortikosteroide i antibiotike. Naročito su moguće gljivične infekcije rožnice, koje mogu biti posljedica dugotrajne primjene steroida. U bolesnika s dugotrajnim ulkusom rožnice potrebno je posumnjati na gljivičnu infekciju. Zbog slabljenja obrambenih mehanizama moguća je pojava sekundarnih bakterijskih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Ozbiljne nuspojave uključujući neurotoksičnost, ototoksičnost i nefrotoksičnost dogodile su se u bolesnika koji su sustavno primali tobramicin (vidjeti dio 4.4)

Osjetljivost na lokalno primijenjene aminoglikozide moguća je u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Predoziiranje lokalnom primjenom nije očekivano te se ne očekuju toksični učinci.

U slučaju predoziranja lokalno primijenjenim lijekom Tobradex, višak lijeka potrebno je iz oka isprati mlakom tekućom vodom. U slučaju oralne ingestije također se ne očekuju toksični učinci. Liječenje u slučaju oralne ingestije je simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka (oftalmici); kombinacije kortikosteroida i antiinfektiva, ATK oznaka: S01CA01

Kortikosteroidi suprimiraju upalni odgovor na različite agense i vjerojatno odgađaju ili usporavaju cijeljenje. Zbog toga što mogu inhibirati obrambeni mehanizam organizma na infekciju, moguća je istodobna primjena antibiotika u slučajevima kada se ova inhibicija smatra klinički značajnom.

Zbog toga je Tobradex kombinacija deksametazona, snažnog kortikosteroida, i tobramicina, antibiotika djelotvornog protiv širokog spektra osjetljivih organizama.

Tobramicin i gentamicin su aminoglikozidi s vrlo sličnim spektrom djelovanja, ali je tobramicin značajno djelotvorniji od gentamicina protiv *Pseudomonas aeruginosa*.

In vitro ispitivanja pokazala su djelotvornost tobramicina protiv osjetljivih sojeva sljedećih mikroorganizama:

- *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus myxofacenis*, *Morganella morganii* i većine *Proteus vulgaris* sojeva, *Haemophilus influenzae* i *H.aegyptius*, *Moraxella lacunata* i *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginacola*) i nekih vrsta *Neisseria*
- Stafilokoka, uključujući *S. aureus* i *S. epidermidis* (koagulaza pozitivne i koagulaza negativne, uključujući sojeve koji proizvode penicilinazu)
- nekih streptokoka (moguća pojava rezistentnih sojeva).

Ispitivanja osjetljivosti bakterija pokazuju da mikroorganizmi rezistentni na gentamicin u nekim slučajevima ostaju osjetljivi na tobramicin. Bakterijska populacija značajno rezistentna na tobramicin još se nije pojavila; rezistencija bakterija može se, međutim, razviti nakon produžene uporabe.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nema dodatnih podataka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti kod lokalne okularne izloženosti tobramicinu i deksametazonu. U nekliničkim ispitivanjima tobramicina i deksametazona zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih za okularnu primjenu u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid
tiloksapol
dinatrijev edetat
natrijev klorid
hidroksietilceluloza
natrijev sulfat, bezvodni
sulfatna kiselina i/ili natrijev hidroksid
voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Specifična istraživanja nekompatibilnosti nisu provedena.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

Sadržaj iskoristiti unutar 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, ne zamrzavati.

Držati bočicu u uspravnom položaju.

Bočicu dobro zatvoriti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml suspenzije u polietilenskoj bočici s kapaljkom (LDPE) s polipropilenskim sigurnosnim navojem, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o., Radnička cesta 37b, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-813846689

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpanj 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. siječanj 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. ožujka 2023.