

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mybracin, (3 mg + 1 mg)/ml, krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiesiny zawiera 3 mg tobramycyny (*Tobramycinum*) i 1 mg deksametazonu (*Dexamethasonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina.
Biała, homogeniczna zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mybracin stosuje się u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych w następujących wskazaniach:

- Leczenie zapalenia i zapobieganie zakażeniu po operacyjnym usunięciu zaćmy
- Leczenie bakteryjnego zapalenia spojówek i brzegów powiek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania do oka.

Dawkowanie

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

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

W ciężkich przypadkach stosuje się jedną do dwóch kropli do worka spojówkowego zakażonego oka (worków spojówkowych zakażonych oczu) co godzinę, do uzyskania poprawy. Stopniowo lek 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 codziennie przez 5 do 8 dni, o ile lekarz uzna to za wymagane.

Po zabiegu usunięcia zaćmy stosuje się 1-2 krople cztery razy na dobę, zaczynając od dnia po zabiegu przez okres do 24 dni. Lek 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, lek można stosować częściej - do dawki 1 kropla co dwie godziny przez pierwsze dwa dni leczenia.

Zaleca się regularne kontrolowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów podawanych miejscowo do oka, należy zachować od 10 do 15 minut przerwy między podaniami kolejnych leków.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Mybracin 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. Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostało określone i nie są dostępne żadne dane na ten temat.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Nie badano działania produktu Mybracin w tych populacjach pacjentów. Jednak ze względu na małe wchłanianie ogólnoustrojowe tobramycyny i deksametazonu po ich miejscowym podaniu uznaje się, że nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania.

Sposób podawania

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.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, tzn. tobramycynę, deksametazon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre powierzchowne zapalenie rogówki, wywołane przez wirusa opryszczki, ospy krowiej, ospy wietrznej lub inne choroby wirusowe rogówki i spojówki.
- Niepowikłane usunięcie ciała obcego z rogówki.
- Zakażenia grzybicze oka wywołane przez *Mycobacteriae*, w tym przez pałeczki kwasooporne, takie jak *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* lub *Mycobacterium avium*.
- Zakażenia grzybicze oka.
- Nieleczone ropne zakażenia oka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Mybracin przeznaczony jest wyłącznie do stosowania miejscowego i nie może być podawany we wstrzyknięciach ani drogą doustną.

Długotrwałe stosowanie produktu (tzn. ponad stosowane w badaniach klinicznych 24 dni) lub zwiększona częstość jego podawania mogą prowadzić do podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego/jaskry, a w następstwie tego do uszkodzenia nerwu wzrokowego, zmniejszenia ostrości wzroku i ograniczenia pola widzenia. Może także dojść do tylnej zaćmy podtorebkowej. U wrażliwych pacjentów ciśnienie wewnątrzgałkowe może wzrosnąć nawet po stosowaniu produktu w zalecanych dawkach. Zaleca się częste monitorowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jest to szczególnie ważne u dzieci otrzymujących produkty lecznicze zawierające deksametazon, ponieważ ryzyko rozwoju nadciśnienia ocznego może być większe u dzieci w wieku poniżej 6 lat i może wystąpić szybciej niż odpowiedź na kortykosteroidy u dorosłych. Częstość podawania produktu i czas leczenia należy starannie zaplanować, uwzględniając większe ryzyko wcześniejszego i znaczniejszego

podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego wywołanego przez kortykosteroidy u dzieci oraz potrzebę monitorowania ciśnienia wewnątrzgałkowego od początku leczenia.

Po użyciu produktów złożonych zawierających steroidy i leki przeciwbakteryjne dochodziło do rozwoju wtórnych zakażeń. Długotrwałe stosowanie steroidów szczególnie predysponuje do zakażeń grzybiczych rogówki. Dlatego w przypadku uporczywego owrzodzenia rogówki, które wystąpiło po leczeniu steroidami, należy zawsze rozważyć możliwość zakażenia grzybiczego. Wtórne zakażenia oka występują także w wyniku upośledzenia odporności pacjenta. Leczenie kortykosteroidami może maskować lub zaostrzać ostre zakażenia ropne. Podczas miejscowego stosowania steroidów w chorobach powodujących ścieńczenie rogówki lub twardówki opisywano występowanie perforacji.

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. U niektórych pacjentów może występować nadwrażliwość na aminoglikozydy podawane miejscowo, objawiająca się zwykle świądem powiek, obrzękiem i zaczerwienieniem spojówek. W razie wystąpienia nadwrażliwości stosowanie produktu Mybracin należy przerwać.

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.

Kortykosteroidy stosowane miejscowo do oczu mogą opóźnić gojenie uszkodzeń rogówki.

Produkt Mybracin krople do oczu, zawiesina zawiera chlorek benzalkoniowy jako środek konserwujący. Może on powodować podrażnienie, a także zmianę koloru miękkich soczewek kontaktowych. Dlatego pacjenci muszą wyjmować soczewki kontaktowe przed zakropieniem produktu Mybracin i zakładać je ponownie po co najmniej 15 minutach po podaniu leku. W wyniku działania chlorku benzalkoniowego zgłaszano występowanie punktowatych i (lub) toksycznych wrzodzących ubytków rogówki.

Pacjenci nie powinni stosować soczewek kontaktowych, gdy występują zakażenia oka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Opisywano przypadki interakcji podczas stosowania pojedynczych składników produktu, podawanych ogólnie. Jednak przy stosowaniu miejscowym wchłanianie systemowe tobramycyny i deksametazonu jest bardzo małe, stąd i niebezpieczeństwo interakcji znikome.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Ciąża

Brak jest dostatecznych danych dotyczących stosowania kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach, oceniających podskórne podawanie tobramycyny, nie wykazano działania teratogennego (patrz punkt 5.3, w którym opisano badania na ciężarnych samicach zwierząt). Podawanie wysokich dawek antybiotyków aminoglikozydowych o działaniu ogólnoustrojowym było związane z ototoksycznością. Jednakże oczekuje się, że ogólnoustrojowe stężenie leku w wyniku miejscowego podawania preparatu do oka będzie bardzo niskie i nie oczekuje się, aby tobramycyna wykazywała bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na rozrodczość. Miejscowe stosowanie leków korykosteroidowych u ciężarnych zwierząt może powodować nieprawidłowości w rozwoju płodu, w tym rozszczep podniebienia. Znaczenie kliniczne tych zjawisk nie jest znane. Ponadto dane pochodzące z badań na zwierzętach i z badań klinicznych wykazują, że podawanie aktywnych farmakologicznie dawek leków glikokortykosteroidowych w okresie ciąży może zwiększać ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego, chorób sercowo-naczyniowych i (lub) metabolicznych w wieku dorosłym i (lub) upośledzenia rozwoju neurobehawioralnego. Leczenie w okresie ciąży, a w szczególności w ciągu pierwszych trzech miesięcy, powinno być włączane dopiero po przeprowadzeniu dokładnej oceny bilansu korzyści wobec ryzyka. Dlatego też w przypadku zajścia w ciążę kobiety powinny informować o tym fakcie swoich lekarzy. Dotychczas stosowanie leku u ludzi nie przyniosło żadnych dowodów sugerujących występowanie działania embriotoksycznego. Jednakże w przypadku długotrwałego leczenia nie można wykluczyć ryzyka zaburzeń rozwoju u nienarodzonego dziecka. Stosowanie leku w końcowym okresie ciąży może powodować zahamowanie produkcji hormonów glikokortykosteroidowych przez organizm, wymagające zastosowania odpowiedniego leczenia po porodzie. Dlatego też w okresie ciąży preparat Mybracin może być stosowany wyłącznie w przypadkach, gdy potencjalne korzyści wynikające z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia.

Karmienie piersią

Tobramycyna stosowana ogólnie przenika do mleka ludzkiego w takich ilościach, że może wywierać wpływ na karmione piersią niemowlę. Kortykosteroidy stosowane ogólnie przenikają do mleka ludzkiego i mogą hamować wzrost, zaburzać wytwarzanie endogennych kortykosteroidów lub wywierać inne działania niepożądane u niemowląt. Nie wiadomo, czy miejscowe stosowanie produktu Mybracin umożliwia na tyle duże ogólne wchłanianie substancji czynnych, by pojawiały się w mleku w oznaczalnych ilościach. Po podaniu do oka, ogólnoustrojowe narażenie na substancje czynne produktu Mybracin jest małe, podobnie jak związane z tym ryzyko, należy jednak uwzględnić je przepisując produkt kobietom karmiącym piersią.

Z uwagi na to, że wiele leków wydzielanych jest z mlekiem ludzkim, należy rozważyć zaprzestanie karmienia piersią na czas stosowania tego leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających wpływ preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak inne leki w postaci kropli do oczu, preparat może powodować przemijające niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, które mogą utrudniać prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. W takim przypadku pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu powrotu prawidłowego widzenia.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem ponad 600 pacjentów, krople do oczu zawierające tobramycynę z deksametazonem podawane były do sześciu razy na dobę. W badaniach klinicznych nie zgłaszano żadnych ciężkich reakcji niepożądanych dotyczących oczu ani ciężkich ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem lub substancji wchodzących w skład kropli. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem tobramycyną z deksametazonem było podrażnienie oczu (uczucie pieczenia po zakropieniu) (0,8%).

Następujące reakcje niepożądane zgłaszano w przypadku stosowania kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem lub jednego z tych składników podczas badań klinicznych lub po dopuszczeniu leku do obrotu:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego:

Tobramycyna z deksametazonem, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Niezbyt często: ból głowy*

Deksametazon, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Często: ból głowy*

Zaburzenia oka:

Tobramycyna z deksametazonem, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Niezbyt często: podrażnienie oka,* ból oka,* świąd oka,* przekrwienie oka,* uczucie dyskomfortu w oku,* nadciśnienie oczne,* alergica oka, zapalenie rogówki,* uczucie obecności ciała obcego w oku, obrzęk spojówki,* uczucie suchości w oku

Częstość nieznana: niewyraźne widzenie

Tobramycyna, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Często: przekrwienie oka,* ból oka*

Niezbyt często: świąd oka,* uczucie dyskomfortu w oku,* reakcje alergiczne dotyczące oka, obrzęk powieki,* zapalenie spojówki,* zjawisko olśnienia, nadmierne łzawienie,* zapalenie rogówki*

Deksametazon, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Często: podrażnienie oka,* przekrwienie oka,* rumień na powiekach, nietypowe odczucie w oku*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Tobramycyna z deksametazonem, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Niezbyt często: wyciek wodnisty z nosa,* skurcz krtani

Deksametazon, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Często: sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła

Zaburzenia endokrynologiczne:

Tobramycyna z deksametazonem, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Częstość nieznana: Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4)

Deksametazon, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Częstość nieznana: Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4)

Badania diagnostyczne:

Tobramycyna z deksametazonem, krople do oczu w postaci zawiesiny:

Niezbyt często: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego*

* Powyższe reakcje niepożądane stwierdzono również podczas stosowania kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem w doświadczeniach prerejestracyjnych.

Analiza wszystkich spontanicznie raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w doświadczeniach prerejestracyjnych od momentu wprowadzenia kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem do obrotu, nie wykazała żadnej zmiany w profilu bezpieczeństwa opartym na ocenie wszystkich działań niepożądanych dotyczących oka, ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z daną grupą farmakologiczną.

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 40-21-301, fax: +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 produktu Mybracin (punktowate zapalenie rogówki, rumień, nasilone łzawienie, obrzęk i świąd powiek) mogą być podobne do działań niepożądanych obserwowanych u niektórych pacjentów.

Miejscowemu przedawkowaniu produktu Mybracin można zapobiec wypłukując 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: S02C A06

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. W wyniku tego działania zmniejsza się uwalnianie mediatorów stanu zapalnego, a także przyleganie krążących leukocytów do nabłonka naczyniowego, zapobiegając ich migracji do tkanek oka objętych procesem zapalnym. Deksametazon wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne przy ograniczonej, w porównaniu z innymi steroidami, aktywności mineralokortykoidowej i jest jednym z najsilniej działających leków przeciwzapalnych.

Tobramycyna

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym o silnym i szybkim działaniu bakteriobójczym zarówno na bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. Mechanizm działania tobramycyny polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych. Antybiotyk ten wiąże się z podjednostką 30S rybosomu i blokuje pierwszy etap syntezy.

Aktywność tobramycyny *in vitro* określa na ogół minimalne stężenie hamujące (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 odporne na dany antybiotyk. Wartości krytyczne MIC dla tobramycyny dla poszczególnych gatunków uwzględniają wewnętrzną wrażliwość gatunku oraz parametry farmakokinetyczne, C_{max} i AUC, zmierzone w surowicy po podaniu doustnym leku. Wartości krytyczne, na podstawie których dzieli się drobnoustroje na wrażliwe i odporne, 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 krytycznych zalicza się do opornych, odpowiada na leczenie miejscowe, albo tak stosowana

profilaktyka antybiotykowa hamuje rozwój zakażenia tymi 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 punktów krytycznych. 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 aminoglikozydy; 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 punktów krytycznych 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 zdarzyć się też wrażliwość krzyżowa na inne aminoglikozydy; w razie rozwoju nadwrażliwości na omawiany produkt, należy przerwać podawanie leku i zastosować odpowiednie leczenie.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem u dzieci określono na podstawie szerokiego stosowania klinicznego, ale dostępne dane na ten temat są ograniczone. W badaniu klinicznym zawiesiny do oczu zawierającej tobramycynę z deksametazonem stosowanej 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 miejscowo kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem ekspozycja układowa na deksametazon jest mała. Maksymalne stężenia w osoczu krwi leku 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 wydalana się z moczem jako 6- β -hydroksydeksametazon. W moczu nie stwierdza się deksametazonu niezmiennego. 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 miejscowo 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 μ g/ml, co stanowi ósmą część wartości progowej dla ryzyka wystąpienia działania nefrotoksycznego (2 μ g/ml). Tobramycyna jest szybko i obficie wydalana przez nerki drogą filtracji kłębuszkowej, głównie w postaci niezmiennego. Okres półtrwania leku 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 Mybracin 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 Mybracin zgodnie z zaleceniami.

Mutagenność

Nie przeprowadzono badań mutagenności kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem. Badania deksametazonu wskazują na działanie mutagenne, inne niż za pośrednictwem mutacji punktowych.

Teratogenność

Tobramycyna przenika przez łożysko do krwiobiegu płodu i do płynu owodniowego. Badania na zwierzętach, w których ciężarnym samicom podawano duże dawki tobramycyny w okresie organogenezy, wykazały u płodów działanie 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 upośledzenia 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 karcynogennego kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Hydroksyetyloceluloza
Disodu edetynian
Tyloksapol
Sodu chlorek
Sodu siarczan bezwodny (E 514)
Kwas siarkowy i (lub) sodu wodorotlenek do korekty pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki nie należy stosować kropli dłużej niż 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka LDPE o pojemności 10 ml z kropłomierzem z LDPE, z zakrętką HDPE w tekturowym pudełku zawierająca 5 ml zawiesiny. Pudełko tekturowe zawiera 1 butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21342

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.07.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16.02.2023 r.