

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna kropla zawiera 0,1 mg tobramycyny i 0,04 mg deksametazonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml kropli do oczu zawiera 0,1 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina.

Biała, jednorodna zawiesina.

pH zawiesiny wynosi od 5,0 do 6,0.

Osmolalność zawiesiny wynosi od 280 do 325 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie zapaleniu i leczenie zapalenia oraz zapobieganie zakażeniom związanym z chirurgicznym leczeniem zaćmy u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Jedna do dwóch kropli do worka (worków) spojówkowego (spojówkowych) zakażonego oka (oczu) co 4-6 godzin. W ciągu pierwszych 24-48 godzin dawkę produktu można zwiększyć do 1-2 kropli co 2 godziny. Leczenie należy kontynuować przez 14 dni, a okres leczenia nie powinien przekraczać 24 dni. 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.

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 przynajmniej 5 minut przerwy między podaniami kolejnych leków.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Brazoflamin 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 Brazoflamin u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma dostępnych danych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek

Nie badano działania produktu Brazoflamin 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 zawiesziny znajdującej się w butelce, należy zachować ostrożność, by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic oka lub innych powierzchni. Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą, gdy nie jest używana. Jeśli po zdjęciu nakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy go wyrzucić przed zastosowaniem leku.

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 przynajmniej 5 minut przerwy między podaniem kolejnych leków. Maści do oczu powinny być podawane jako ostatnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zapalenie rogówki wywołane przez wirusa opryszczki.
- Zapalenie rogówki wywołane przez wirusa ospy krowiej, ospy wietrznej/półpaśca oraz inne choroby wirusowe rogówki lub spojówki.
- Niepowikłane usunięcie ciała obcego z rogówki.
- Zakażenia gruźlicze oka wywołane przez *Mycobacteriae*, w tym przez pałeczki kwasooporne, takie jak *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* lub *Mycobacterium avium*.
- Zakażenie grzybicze oka lub nieleczone zakażenia pasożytnicze oka.
- 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 występować 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 stosowania kropli do oczu Brazoflamin z ogólnoustrojowymi aminoglikozydami.

Należy zachować ostrożność przepisując krople do oczu Brazoflamin pacjentom ze znanymi lub podejrzanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, takimi jak miastenia lub choroba Parkinsona. Aminoglikozydy mogą nasilać osłabienie mięśni ze względu na ich potencjalny wpływ na funkcje nerwowo-mięśniowe.

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 do uszkodzenia nerwu wzrokowego, zmniejszenia ostrości wzroku i ograniczenia pola widzenia. Może także dojść do tylnej zaćmy podtorebkowej. U pacjentów poddanych długotrwałemu 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 (patrz punkt 4.5).

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

Nie zaleca się używania soczewek kontaktowych w czasie leczenia zapalenia oka.

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, ang. *Central Serous Chorioretinopathy*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Produkt leczniczy Brazoflamin zawiera 0,1 mg chlorku benzalkoniowego w każdym mililitrze (0,1 mg/ml).

Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Chlorek benzalkoniowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki. Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Pacjentów i dzieci stosujących lek długotrwale należy monitorować.

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 kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem 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.

U pacjentów leczonych rytonawirem, stężenie deksametazonu w osoczu może ulec zwiększeniu (patrz punkt 4.4).

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 przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu tobramycyny i deksametazonu na płodność u zwierząt lub ludzi. Dane kliniczne, pozwalające na ocenę wpływu deksametazonu 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 kortykosteroidy przenikają przez łożysko. Nie oczekuje się działania ototoksycznego po narażeniu na tobramycynę w okresie życia płodowego. Długotrwale 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 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 leczniczego Brazoflamin 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 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 obsługiwanie maszyn

Brazoflamin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przemijające niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie 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.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zgłaszano w przypadku stosowania kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem podczas badań klinicznych z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane zostały uporządkowane zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4)
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 zawierającego deksametazon i tobramycynę w postaci kropli do oczu, obejmują następujące działania z częstością nieznaną (na podstawie dostępnych danych nie można określić ich częstości).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	Nieznana	obrzęk powiek, rumień powiek, rozszerzenie źrenicy, nasilone łzawienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	nudności, uczucie dyskomfortu w brzuchu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	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 ścięczenia 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 odnotowano przypadki powstawania wtórnych infekcji. W przypadku długotrwałego stosowania sterydów 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 razie miejscowego przedawkowania produktu leczniczego Brazoflamin należy przepłukać oko (oczy) 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. W wyniku tego działania zmniejsza się uwalnianie mediatorów stanu zapalnego, a także przyleganie krążących leukocytów do nabłonka naczyniowego, co zapobiega 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. Hamuje syntezę łańcuchów polipeptydowych na rybosomach.

Aktywność tobramycyny *in vitro* określa na ogół minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. *minimal inhibitory concentration*). 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 graniczne 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 graniczne, 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 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 odporne na metycylinę*)

Staphylococcus epidermidis (wrażliwe lub odporne na metycylinę*)

Inne gatunki z rodzaju *Staphylococcus* koagulazo-ujemne

Streptococcus pneumoniae (wrażliwe lub oporne na penicylinę*)

Inne gatunki z rodzaju *Streptococcus*

*Fenotyp oporności na antybiotyki 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 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 zdarzyć się też wrażliwość krzyżowa na inne aminoglikozydy; w razie rozwoju nadwrażliwości na omawiany produkt, należy przerwać podawanie produktu 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 roku 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

Tobramycyna

Po podaniu miejscowym kropli z tobramycyną i 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 leku w osoczu krwi wynosi około dwóch godzin, klirens 0,04 l/h/kg m.c., 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%).

Deksametazon

Po podaniu miejscowo kropli do oczu zawierających tobramycynę i deksametazon ekspozycja układowa na deksametazon jest mała. Maksymalne stężenia w osoczu deksametazonu podanego po

jednej kropli do obojga oczu cztery razy na dobę przez dwa kolejne dni wynosi od 220 do 888 pg/ml (średnio 555 ± 217 pg/ml).

Deksametazon jest eliminowany na drodze przemian metabolicznych. Około 60% dawki wydalą 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%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane o bezpieczeństwie

Profil układowego działania toksycznego obu substancji czynnych produktu leczniczego Brazoflamin 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 Brazoflamin 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. 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 m.c. 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 karcynogennego kropli do oczu zawierających tobramycynę z deksametazonem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksyetyloceluloza
Benzalkoniowy chlorek
Disodu edetynian
Tyloksapol
Sodu chlorek
Sodu siarczan bezwodny
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas siarkowy (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Nie zamrażać.

Przechowywać butelkę w pozycji pionowej, szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) o pojemności 10 ml z kroplomierzem z LDPE, zakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) i LDPE, pierścieniem gwarancyjnym z HDPE, umieszczona w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 5 ml kropli do oczu w postaci zawiesiny.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO