

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120606
Разрешение №	BG/M7/1p-18948
Датум на издаване №	117-05-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТобоДексин 3 mg/g + 1 mg/g маз за очи
ToboDexin 3 mg/g + 1 mg/g eye ointment

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества в 1 g маз: 3,0 mg тобрамицин/tobramycin (като сулфат/as sulfate) и 1,0 mg дексаметазон (dexamethasone).

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз за очи с бял до бледожълт цвят, с еднородна консистенция без агломерати и въздушни мехури.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Предпазване и лечение на окото от възпаление, както и предпазване от развитие на инфекции след операция на катаракта, при възрастни и деца над 2 години.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Дозата и продължителността на лечение се определят от лекуващия лекар.

Употреба при юноши, възрастни, включително и пациенти в старческа възраст

Поставя се малко количество от лекарството (лентичка с дължина около 1,5 cm) в конюнктивалния сак на засегнатото око/очи, три до четири пъти дневно. Честотата на приложение трябва да се намалява постепенно на основание подобрение в клиничните показатели. Лечението не трябва да се прекъсва преждевременно.

ТобоДексин маз за очи може да се използва едновременно с тобрамицин/дексаметазон капки за очи, суспензия като се поставя след капките, вечер преди лягане. Мазта трябва да се поставя последна.

Необходимо е да се проследява регулярно вътреочното налягане.

Педиатрична популация

ТобоДексин маз за очи може да се използва при деца на 2 и повече години в същата дозировка както при възрастни. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1. Безопасността и ефикасността при деца под 2 годишна възраст не са установени и няма налични данни.

Употреба при пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания

Няма данни относно приложението на тобрамицин/дексаметазон съдържащи офталмологични продукти при тези групи пациенти. Поради ниска системна абсорбция на тобрамицин и



дексаметазон след локално очно приложение на лекарствения продукт, не се изисква специална дозировка.

Начин на приложение

Само за локално очно приложение.

Трябва да се внимава да не се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с върха на апликатора, за да се избегне евентуално замърсяване на апликатора и мазта.

Препоръчително е внимателно затваряна на клепача (-те) и притискане на назолакрималния канал след приложението на лекарствения продукт. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в окоето лекарствени продукти и като резултат се намаляват системните нежелани лекарствени реакции.

При едновременно приложение с друг офталмологичен продукт интервалът между прилагането на двете лекарства трябва да е не по-малък от 5 минути. Очните мази трябва да се прилагат последни.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към тобрамицин, дексаметазон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Херпес симплекс кератит.
- Ваксиния, варицела и други вирусни заболявания на роговицата или конюнктивата.
- Гъбични заболявания на очните структури или нелекувани паразитни очни инфекции.
- Микобактериални инфекции на окоето.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Локалното приложение на аминокликозиди може да предизвика реакция на свръхчувствителност при някои пациенти. Тежестта на реакциите на свръхчувствителност може да варира от локални до генерализирани реакции като еритем, сърбеж, уртикария, кожен обрив, анафилаксия, анафилактоидни реакции или булозни реакции. Ако по време на употребата на това лекарство се развие свръхчувствителност, лечението трябва да се преустанови.

Възможно е да възникне кръстосана чувствителност към други аминокликозиди и трябва да се обмисли възможността пациентите, които са чувствителни към локално приложен тобрамицин, да са чувствителни и към други локални и/или системни аминокликозиди.

Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност са наблюдавани при пациенти, получаващи системна аминокликозидна терапия. Препоръчва се повишено внимание, когато се използват едновременно ТобоДексин маз за очи и системно прилагани аминокликозиди.

Трябва да се обърне внимание при предписване на ТобоДексин маз за очи на пациенти с известни или подозирани невромускулни разстройства като миастения гравис или болест на Паркинсон. Аминокликозидите могат да задълбочат мускулната слабост поради потенциалният им ефект върху мускулната функция.

Продължителната употреба на кортикостероиди за локално приложение в окоето може да доведе до очна хепертензия и/или глаукома с увреждане на зрителния нерв, нарушения в зрителната острота и дефекти в зрителното поле, както и да доведе до образуване на задна субкапсуларна катаракта.



Препоръчително е вътреочното налягане да се проверява често при пациенти подложени дълго време на терапия с кортикостероиди за очно приложение. Това е особено важно при педиатрични пациенти, тъй като рискът от стероидно-индуцирана очна хипертензия може да бъде по-голям при деца и може да се появи по-рано от стероидния отговор при възрастни.

Рискът от индуцирано от кортикостероиди повишено вътреочно налягане и/или образуване на катаракта се увеличава при предразположени пациенти (напр. диабетици).

При предразположени пациенти, включително деца и пациенти, лекувани с инхибитори на СУРЗА4 (включително ритонавир и кобицистат) след интензивна или продължителна непрекъсната терапия е възможна появата на синдром на Кушинг и/или надбъбречна недостатъчност, свързани със системната абсорбция на дексаметазон за очно приложение. В тези случаи лечението трябва да се преустанови чрез постепенно намаляване на дозата.

Кортикостероидите могат да намалят резистентността към и да спомогнат за създаването на бактериални, вирусни, гъбични или паразитни инфекции и да маскират клиничните признаци на инфекцията.

При пациенти с повтарящи се язви на роговицата трябва да се подозират гъбични инфекции. Ако възникне гъбична инфекция, лечението с кортикостероиди трябва да се преустанови.

Продължителната употреба на антибиотици, като тобрамицин, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми, включително гъбички. Ако настъпи суперинфекция, трябва да се започне подходяща терапия.

Кортикостероидите за локално очно приложение могат да забавят заздравяването на рани на роговицата. Известно е, че НСПВС за локално приложение също забавят заздравяването. Едновременната употреба на локални НСПВС и стероиди за локално приложение може да увеличи възможността за проблеми с процеса на заздравяване (вж. точка 4.5).

Известно е, че при заболявания, причиняващи изтъняване на роговицата или склерата, употребата на локални стероиди може да доведе до перфорации.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Носенето на контактни лещи не се препоръчва по време на лечение на очна инфекция или възпаление.

ТобоДексин маз за очи съдържа метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат, които могат да предизвикат алергични реакции (вероятно от забавен тип).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на стероиди за локално приложение и локални НСПВС може да повиши възможността за проблеми със заздравяване на роговицата.



Инхибиторите на СУР3А4 (включително ритонавир и кобицистат) могат да понижат клирънс на дексаметазон, което да доведе до засилени ефекти и адренална супресия/синдром на Кушинг. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата надвишава повишения риск от системни кортикостероидни нежелани лекарствени реакции, като в такъв случай пациентите трябва да се проследяват за поява на системни кортикостероидни ефекти.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с други лекарства.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има ограничен брой данни от локалното очно приложение на тобрамицин и дексаметазон при бременни жени. Тобрамицин преминава в плода през плацентата след венозно приложение при бременни жени. Не се очаква тобрамицин да причини ототоксичност на плода в утробата.

Продължителната или повтаряща се употреба на кортикостероиди по време на бременност се асоциира с увеличен риск от изоставане по време на вътрематочния растеж. Децата, родени от майки, които са получавали значителни дози кортикостероиди по време на бременността си, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на хипоадренализъм.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след системно приложение на дексаметазон и тобрамицин. Такива ефекти се наблюдават при излагането на дози, считани за достатъчно надвишаващи максималната доза при локално очно приложение, която може да се получи при използването на лекарствения продукт от майката. Не е установено тобрамицин да предизвиква тератогенност при плъхове и зайци. Локалното очно приложение на 0.1% дексаметазон води до аномалии в плода при зайци (вж. точка 5.3).

ТобоДексин маз за очи не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Тобрамицин се отделя в кърмата след системно приложение. Няма данни дали дексаметазон преминава в майчиното мляко. Не е известно дали прилаганите локално в окото тобрамицин или дексаметазон се отделят в майчиното мляко. Малко вероятно е да се отрият количества тобрамицин или дексаметазон в кърмата или те да предизвикат клинични ефекти при кърмачето. Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или да се преустанови/да не се пристъпва към терапията с ТобоДексин маз за очи, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата за майката от лечението.

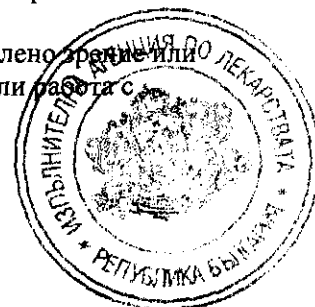
Фертилитет

Не са провеждани проучвания, за да се оцени ефекта от локално очно приложение на тобрамицин/дексаметазон маз за очи върху фертилитета при мъже и жени или при животни. Има недостатъчни клинични данни за оценка на ефекта на дексаметазон върху фертилитета при мъже или жени. При изследвания на плъхове, инжектирани с хорионгонадотропин (ЧХГ), дексаметазон не е причинил неблагоприятни ефекти върху фертилитета им.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТобоДексин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, както при всички очни продукти, могат да се появят краткотрайно замъглено зрение или други нарушения на зрението, които да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.



машини. Ако се появи замъглено зрение, пациентът трябва да изчака, докато зрението му се проясни преди да шофира или да работи с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при клинични проучвания са болка в очите, повишено вътреочно налягане, дразнене на очите (парене непосредствено при поставяне) и сърбеж на очите, срещани при по-малко от 1% от пациентите.

В хода на клиничните проучвания с тобрамицин/дексаметазон маз/капки за очи са докладвани следните нежелани лекарствени реакции, като са класифицирани съгласно следната конвенция: много чести (>1/10), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), нечести ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до < 1/1,000), много редки (<1/10,000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения очите	Нечести	Повишено вътреочно налягане, болка в окото, очен пруритус, очен дискомфорт, дразнене в окото, пруритус на клепача, точковиден кератит
	Редки	Кератит, очна алергия, замъглено зрение (вж. също точка 4.4), сухота в окото, очна хиперемия
Стомашно-чревни нарушения	Редки	Дисгеузия

Допълнителни нежелани реакции, установени след пост-маркетингово проучване, Честотата им не може да бъде оценена от наличните данни.

MedDRA Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактична реакция, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на Кушинг, надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Виене на свят, главоболие
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Оток на клепача, еритема на клепача, мидриаза, повишено слъзоотделяне
Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота	Гадене, стомашен дискомфорт
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Еритема мултиформе, обрив, подуване на лицето, пруритус



Допълнителните нежелани реакции, представени по-долу, са докладвани при едно от активните вещества на ТобоДексин маз за очи:

Нежелани реакции при тобрамицин:

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на клинични изпитвания с тобрамицин, лекарствена форма капки за очи, разтвор/маз за очи и са класифицирани съгласно следната конвенция: много чести (>1/10), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), нечести ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до < 1/1,000), много редки (<1/10,000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на очите	Чести	Очен дискомфорт, очна хиперемия,
	Нечести	Кератит, абразии на роговицата, нарушение на зрението, замъглено зрение, еритема на клепача, оток на конюнктивата, оток на клепача, болка в окото, сухота в окото, очна секреция, очен пруритус, увеличено слъзоотделяне
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Уртикария, дерматит, мадароза, левкодерма, пруритус, суха кожа

Допълнителни нежелани реакции, установени след пост-маркетингово проучване, Честотата им не може да бъде оценена от наличните данни.

MedDRA Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактична реакция
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Алергия на очите, дразнене на очите, пруритус на клепачите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, обрив

Нежелани реакции при дексаметазон:

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на клинични изпитвания с дексаметазон, лекарствена форма капки за очи, разтвор/маз за очи и са класифицирани съгласно следната конвенция: много чести (>1/10), чести ($\geq 1/100$ до < 1/10), нечести ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до < 1/1,000), много редки (<1/10,000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



MedDRA Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Нечести	Дисгеузия
Нарушения на очите	Чести	Очен дискомфорт
	Нечести	Кератит, конюнктивит, сухота в окото, наличие на витално оцветяване на роговицата, фотофобия, замъглено зрение (вж. също точка 4.4), очен пруритус, усещане за чуждо тяло в окото, увеличено слъзоотделяне, анормално усещане в окото, образуване на крусти по ръба на клепача, дразнене в окото, очна хиперемия

Допълнителни нежелани реакции, установени след пост-маркетингово проучване, Честотата им не може да бъде оценена от наличните данни.

MedDRA Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Свърхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на Кушинг, надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Замаяност, главоболие
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Глаукома, язвен кератит, повишено вътреочно налягане, намалена зрителна острота, ерозия на роговицата, птоза на клепача, болка в окото, мидриаза

Описание на избрани нежелани реакции

Продължителната употреба на офталмологични кортикостероиди за локално приложение може да доведе до повишаване на вътреочното налягане с увреждане на зрителния нерв, намалена зрителна острота и дефекти в зрителното поле, образуване на задна субкапсуларна катаракта и да забави зарастването на раните (вж. точка 4.4).

Поради наличието на кортикостероидна съставка, при заболявания, причиняващи изтъняване на роговицата или склерата, съществува повишен риск от перфорация, особено след продължително лечение (вж. точка 4.4).

Развитието на вторична инфекция е възможно след приложение на комбинация, съдържаща стероиди и антимикробни средства. Гъбичните инфекции на роговицата са изключително склонни към развитие по време на продължително прилагане на стероиди. Трябва да се има предвид вероятността от гъбична инвазия при постоянно роговично възпаление, когато е било използвано лечение със стероиди. Може да се наблюдава и вторична бактериална очна инфекция, поради потискане на умунните отговори на гостоприемника (вж. точка 4.4).



Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност са наблюдавани при пациенти, подлагани на системна терапия с тобрамицин (вж. точка 4.4).

При някои пациенти може да се появи чувствителност към аминокликозиди за локално приложение (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността при деца под 2 години не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Поради характеристиките на този продукт, не се очакват токсични ефекти при локално очно предозиране или в случай на инцидентно поглъщане на цялото съдържание на опаковката.

Локалното предозиране може да се третира с измиване на окото (очите) с хладка вода.

Клиничните признаци и симптоми на предозиране, като точковиден кератит, еритема, повишено слъзоотделяне, оток и сърбеж на клепача, могат да наподобяват нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при някои пациенти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антибактериални средства в комбинация; кортикостероиди и антибактериални средства в комбинация, АТС код: S01CA01.

Механизъм на действие

Кортикостероидите за локално приложение упражняват противовъзпалително действие и се използват за лечение на възпаление на предния очен сегмент. Те потискат външните признаци на възпалителния процес, като оток, отлагане на фибрин, капилярна дилатация, левкоцитна миграция, капилярна пролиферация, отлагане на колаген, образуване на рбцова тъкан и фибробластна пролиферация. Кортикостероидите за локално приложение са ефективни при остри възпалителни състояния на конюнктивата, склерата, роговицата, клепачите, ириса и предния очен сегмент, както и при остри алергични състояния на окото.

Дексаметазон е един от най-мощните кортикостероиди, той е 5 до 14 пъти по-мощен от преднизолон и 25 до 75 пъти по-мощен от кортизон и хидрокортизон. От първостепенна важност по отношение на локалната терапия е фактът, че дексаметазон е над 2 000 пъти по-разтворим от хидрокортизон и преднизолон. Точният механизъм на противовъзпалителното действие на дексаметазон е неизвестен. Той инхибира множество инфламаторни цитокини и проявява множество глюкокортикоидни и минералкортикоидни ефекти.



Кортикостероидите потискат възпалителния отговор към различни вещества и могат да забавят или затруднят оздравителния процес. Тъй като кортикостероидите могат да потиснат защитните механизми на организма срещу инфекции, е възможно да се прилагат едновременно с антимикробни лекарствени продукти, когато това потискане се счита за клинично значимо.

Тобрамицин е антибактериален лекарствен продукт. Той потиска бактериалния растеж като инхибира синтеза на протеините.

Механизъм на резистентност

Резистентността към тобрамицин настъпва по няколко различни механизма, включително (1) промени в рибозомните подединици вътре в бактериалната клетка; (2) интерференция на транспорта на тобрамицин вътре в клетката и (3) инактивация на тобрамицин чрез определени класове модифицирани ензими – аденилатни, фосфорилатни и ацетилатни. Генетичната информация за продукция на инактивирани ензими може да бъде пренесена по бактериалните хромозоми или плазмидите. Може да настъпи кръстосана резистентност към други аминокликозиди.

Гранични стойности

Граничните стойности и *in vitro* спектъра, споменат по-долу, са базирани на системната употреба. Тези гранични стойности може да не са приложими за локално очно приложение на лекарствения продукт, тъй като по-високите концентрации са получени локално и локалните физични/химични условия могат да повлияят активността на продукта на мястото на приложение. Според EUCAST следните гранични стойности са определени за тобрамицин:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus spp.* S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Гранични стойности,
които не са свързани с вида S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Изброената по-долу информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицин в ДексТобрин маз за очи. Тук са представени бактериални щамове, възстановени от външните очни инфекции, такива каквито се наблюдават и при конюнктивит.

Разпространението на придобитата резистентност може да варира в различните географски области и от времето за избрани щамове, поради което е желателно да се използва местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от специалисти, когато локално преобладаващата резистентност е такава, че поставя под въпрос приложимостта на тобрамицин, поне при някои видове инфекции.

ОБИКНОВЕНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ЩАМОВЕ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus aureus (methicillin susceptible – MSSA)



Staphylococcus epidermidis (коагулаза-позитивни и –негативни)
Staphylococcus haemolyticus (methicillin susceptible - MSSH)
Staphylococci (вкл. някои бета-хемолитични видове от група А, някои нехемолитични видове и някои *Staphylococcus pneumoniae*)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter calcoaceticus
Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
H. aegyptius
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Moraxella catarrhalis
Moraxella lacunata
Moraxella osloensis
Някои видове *Neisseria*
Proteus mirabilis
Повечето *Proteus vulgaris* щамове
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

ЩАМОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТИТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus aureus (methicillin резистентни - MRSA)
Staphylococcus haemolyticus (methicillin резистентни –MRSH)
Staphylococcus, other coagulase-negative spp.
Serratia marcescens

ОРГАНИЗМИ С НАСЛЕДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus sanguis

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробни бактерии

Propionibacterium acnes



Проучвания за бактериална чувствителност показват, че в някои случаи микроорганизмите, резистентни към гентамицин, запазват чувствителност към тобрамицин.

Данни от клинични проучвания

Кумулативните данни от клинични проучвания са представени в точка 4.8.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дексаметазон/тобрамицин капки/маз за очи при деца са установени от широкия клиничен опит, но са налични само ограничени данни. В клинично проучване на дексаметазон/тобрамицин капки за очи суспензия за лечение на бактериален конюнктивит 29 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години са лекувани в продължение на 5 или 7 дни с по 1 или 2 капки дексаметазон/тобрамицин, приложени на всеки 4 или 6 часа. В това проучване не е наблюдавана разлика в профила на безопасност между възрастни и педиатрични пациенти.

Популация в старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани клинични разлики по отношение на безопасността или ефикасността между пациентите в старческа възраст и другите възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тобрамицин се абсорбира слабо през роговицата и конюнктивата. След локално очно приложение на 0,3% тобрамицин, пиковата концентрация от 3 µg/ml във вътреочната течност се достига след 2 часа, последвано от бърз спад. Независимо от това, приложението на комбинацията тобрамицин/дексаметазон осигурява 542±425 µg/ml тобрамицин в съзлите при хора 2 минути след приложение в окото, концентрация, която като цяло надвишава MIC на повечето резистентни щамове (MIC > 64 µg/ml).

Пиковата концентрация на дексаметазон във вътреочната течност след приложение на комбинацията тобрамицин/дексаметазон се достига приблизително на 2-рия час и е средно 32 ng/ml.

Системната абсорбция на тобрамицин след приложение на комбинацията тобрамицин/дексаметазон е ниска, с плазмена концентрация под границата на количественото определяне. Наблюдаваните плазмени концентрации на дексаметазон са много ниски и всички стойности са под 1 ng/ml.

Бионаличността на перорално приложения дексаметазон варира между 70 и 80% при здрави индивиди и пациенти.

Разпределение

Системният обем на разпределение на тобрамицин е 0,26 l/kg при хора. Свързването на тобрамицин с човешките плазмени протеини е ниско – под 10%.

Обемът на разпределение на дексаметазон в стационарно състояние е 0,58 l/kg след интравенозно приложение. Свързването с плазмените протеини на дексаметазон е 77%.

Биотрансформация

Тобрамицин не се метаболизира, докато дексаметазон се метаболизира основно до 6 бета-хидроксидексаметазон и до минимални количества 6 бета-хидрокси-20-дихидродексаметазон.

Елиминиране



Тобрамицин се екскретира бързо и екстензивно с урината чрез гломерулна филтрация, основно като непроменено лекарство. Системният клирънс на тобрамицин е $1,43 \pm 0,34 \text{ ml/min/kg}$ при пациенти с нормално телесно тегло след интравенозно приложение и системният клирънс намалява пропорционално на бъбречната функция. Полуживотът на тобрамицин е приблизително 2 часа.

Системният клирънс на дексаметазон след интравенозно приложение е $0,125 \text{ l/hr/kg}$ като 2,6% от приложената доза се открива като непроменено лекарство, а 70% от приложената доза се открива като метаболити. Полуживотът се съобщава, че е 3 до 4 часа, но е установено, че е малко по-дълъг при мъжете. Тази наблюдавана разлика не се приписва на промени в системния клирънс на дексаметазон, а на разликите в обема на разпределение и телесното тегло.

Линейност/нелинейност

Не е изследвана очната или системната експозиция на тобрамицин след локално очно приложение при нарастващи концентрации на приложената доза. Поради тази причина линейността на експозицията при локално очно приложение не може да се установи. Средната C_{max} на дексаметазон при локално очно приложение на доза с концентрация 0,033% с 0,3% тобрамицин е по-ниска от тази при приложение на комбинацията тобрамицин/дексаметазон като 3 mg/g + 1 mg/g маз за очи, като стойността е приблизително 25 ng/ml, но това понижение не е пропорционално на дозата.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Не е установена специфична връзка фармакокинетика-фармакодинамика. В публикувани проучвания при животни дексаметазон демонстрира дозозависима фармакокинетика. Публикуваните проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че тобрамицин проявява удължен постантибиотичен ефект, който ефективно потиска бактериалния растеж въпреки ниската серумна концентрация. Проучванията при системно приложение на тобрамицин съобщават за по-висока максимална концентрация при еднократно дневно приложение в сравнение с терапевтичните схеми с многократно дневно приложение. Съществуващите към момента доказателства предполагат, че системното приложение веднъж дневно е също толкова ефикасно, колкото и многократното дневно приложение. Тобрамицин притежава зависима от концентрацията антимикробна активност и по-голяма ефикасност с нарастване на нивата на антибиотика над MIC или минималната бактерицидна концентрация (MBC).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не са проучвани фармакокинетиките на тобрамицин и дексаметазон след приложение на комбинацията тобрамицин/дексаметазон в тези пациентски популации.

Влияние на възрастта върху фармакокинетиката

Няма промяна във фармакокинетиката на тобрамицин при пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите възрастни пациенти. Също така не се наблюдава корелация между възрастта и плазмената концентрация на дексаметазон след перорално приложение на дексаметазон.

Педиатрична популация

Аминогликозидите, включително тобрамицин, за локално очно приложение се използват често при деца, кърмачета и новородени за лечение на Грам-отрицателни инфекции. Клиничната фармакология на тобрамицин при деца е описана след системно приложение. Фармакокинетиката на дексаметазон при педиатрични пациенти не се различава от тази при възрастни след интравенозно приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Неклинични данни, базирани на конвенционални проучвания на токсичността, генотоксичността или карциногенността от повтарящи се дози локално очно приложение на продукта, показват че няма специална опасност за хората от излагане на тобрамицин или дексаметазон чрез локално очно приложение. При неклинични изследвания с тобрамицин и дексаметазон на репродуктивността и развитието, ефекти са наблюдавани само при излагане на дози, считани за достатъчно надвишаващи максималната доза при локално очно приложение, показващи незначителна връзка с клиничната употреба на краткосрочни и с малки дози курсове на лечение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Метил парахидроксибензоат
Пропил парахидроксибензоат
Парафин, течен
Парафин, бял мек

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 (три) години

Срок на годност след първо отваряне: 28 дни при температура под 25°C.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в плътно затворена опаковка.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Лакирани алуминиеви туби с канюла, затворени с пластмасова капачка на винт.

Всяка опаковка съдържа една туба от 5 g заедно с листовка за пациента, поставени в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
бул. Априлско въстание № 68, офис 201
7200, Разград, България



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20100606

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29.09.2010 г.

Дата на последно подновяване: 06.10.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03. 2022 г.

