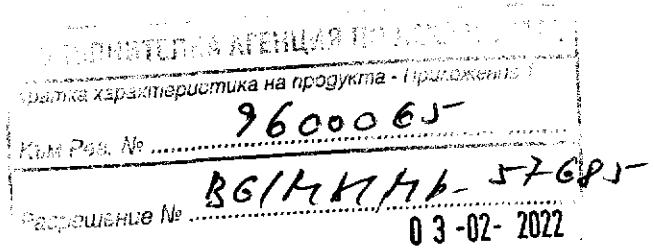


ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОБРАДЕКС 3 mg/1 mg/g маз за очи
TOBRADEX 3 mg/1 mg/g eye ointment



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 1 g маз съдържа 3 mg тобрамицин (*tobramycin*) и 1 mg дексаметазон (*dexamethasone*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз за очи: бяла до почти бяла хомогенна маз.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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

Препоръчително е вътреочното налягане да се следи регулярно.

Педиатрична популация

ТОБРАДЕКС маз за очи може да се използва при деца над 2 години, като се използва същата дозировка като при възрастни. Наличните данни са описани в точка 5.1. Безопасността и ефикасността при деца под 2 години не са установени и няма налични данни.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с ТОБРАДЕКС при пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания. Поради ниската системна абсорбция на тобрамицин и дексаметазон след локално приложение на лекарствения продукт, не е необходима специална дозировка.

Начин на приложение

Само за 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.

Препоръчва се внимателно затваряне на клепача и притискане на назолакрималния канал след прилагане на продукта. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в окото лекарствени продукти и като резултат се намаляват системните нежелани лекарствени реакции.

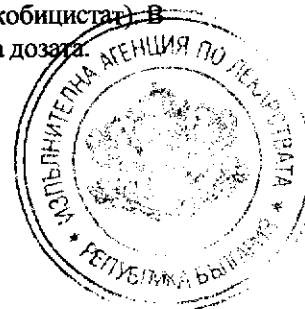
При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение е необходим интервал от 5 минути помежду им. Мазта за очи трябва да се постави последна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Херпес симплекс кератит (*Herpes simplex keratitis*).
- Ваксиния, варицела и други вирусни заболявания на роговицата или конюнктивата.
- Гъбични заболявания на очните структури или нелекувани паразитни инфекции на окото.
- Микобактериални очни инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- При някои пациенти може да се прояви чувствителност към локално прилагани аминокликозиди. Степента на реакциите на свръхчувствителност може да варира от локални ефекти до обща реакция като еритема, сърбеж, уртикария, кожен обрив, анафилаксия, анафилактоидни реакции или булозни реакции. Ако се прояви реакция на свръхчувствителност по време на употребата на това лекарство, лечението трябва да се преустанови.
- Може да се появи кръстосана чувствителност към други аминокликозиди, затова трябва да се има предвид възможността пациентите, чувствителни към локално прилагания тобрамицин, да бъдат чувствителни и към други локално и/или системно прилагани аминокликозиди.
- Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност се проявяват при пациенти, използвали аминокликозидна терапия за системно приложение. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на ТОБРАДЕКС маз за очи със системно прилагани аминокликозиди.
- Трябва да се обърне внимание при предписване на ТОБРАДЕКС 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 окото може да доведе до очна хипертензия и/или глаукома с увреждане на зрителния нерв, нарушения в зрителната острота и дефекти в зрителното поле, и образуване на задна субкапсуларна катаракта. При пациенти, подложени дълго време на терапия с кортикостероиди за очно приложение, вътреочното налягане трябва да се проверява често. Това е особено важно при педиатрични пациенти, тъй като рискът от кортикостероид-индуцирана очна хипертензия може да е по-голям при деца и може да настъпи по-рано отколкото при възрастните. Рискът от повишено вътреочно налягане и/или образуване на катаракта, предизвикани от използване на кортикостероиди, е по-висок при предразположени пациенти (напр. диабетици).
- Синдром на *Cushing* и/или надбъбречна недостатъчност, свързани със системната абсорбция на дексаметазон за очно приложение, може да се появят след интензивна или продължителна непрекъсната терапия при предразположени пациенти, включително деца и пациенти, лекувани с инхибитори на СYP3A4 (включително ритонавир и кобицистар). В такива случаи, лечението трябва да се спре чрез постепенно намаляване на дозата.



- Кортикостероидите могат да намалят резистентността към и да спомогнат за създаването на бактериални, вирусни или гъбични или паразитни инфекции и да маскират клиничните признаци на инфекцията.
- Гъбичните инфекции са суспектни при пациенти с повтарящи се разязвявания на роговицата. Лечението с кортикостероиди трябва да бъде преустановено при поява на гъбична инфекция.
- Продължителната употреба на антибиотици, като тобрамицин, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми, включително гъбички. Ако възникне суперинфекция, трябва да се започне подходящо лечение.
- 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 стероиди за локално приложение и локални НСПВС може да повиши възможността за проблеми при оздравителния процес. (Вж. точка 4.5).
- Известно е, че при употребата на локални кортикостероиди са възможни перфорации, когато се прилагат при заболявания, причиняващи изтъняване на роговицата или склерата.
- 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 очно възпаление или инфекция.

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.

СУРЗА4 инхибитори (включително ритонавир и кобицистат): могат да намалят клирънса на дексаметазон, което води до засилване на ефектите и надбъбречна недостатъчност/Синдром на *Cushing*. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата надхвърля увеличавения риск от системни кортикостероидни ефекти като в този случай пациентите трябва да бъдат проследявани за 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 от 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 използване на лекарствения продукт от майката. Не е установено тобрамицин да предизвиква тератогенност при плъхове или зайци. Локалното очно приложение на 0,1% дексаметазон води до аномалии в плода на зайци (вж. част 5.3). ТОБРАДЕКС 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. Неизвестно е дали прилаганите локално в окото тобрамицин или дексаметазон се отделят в майчиното мляко. Малко вероятно е количеството тобрамицин и дексаметазон след локално очно приложение на продукта да се открие в кърмата или да може да доведе до 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 ТОБРАДЕКС маз за очи, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата на майката от лечението.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТОБРАДЕКС маз за очи не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак, както при употребата на всички офталмологични лекарствени продукти, могат да се появят краткотрайно замъгляване или други нарушения в зрението, които да повлияят на способността за шофиране или работа с машини. Ако се появи краткотрайно замъгляване на зрението след прилагане, пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни преди да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При клиничните проучвания, най-често докладваните нежелани реакции са болка в окото, повишено вътреочното налягане, дразнене в окото и очен пруритус, срещани при по-малко от 1% от пациентите.

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на клинични проучвания с ТОБРАДЕКС маз / капки за очи, суспензия и са класифицирани в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органни класове	Нежелани реакции
Нарушения на очите	<i>Нечести:</i> повишено вътреочно налягане, болка в окото, очен пруритус, очен дискомфорт, дразнене в окото, пруритус на клепача, точковиден кератит. <i>Редки:</i> кератит, очна алергия, замъглено зрение (вж. също точка 4.4), сухота в окото, очна хиперемия
Стомашно-чревни нарушения	<i>Редки:</i> дисгеузия

Допълнителни нежелани реакции установени след пост-маркетингово проучване, включват следното. Честотите не могат да бъдат оценени от наличните данни.

Системо-органни класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	анафилактична реакция, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	Синдром на <i>Cushing</i> , надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)



Нарушения на нервната система	виене на свят, главоболие
Нарушения на очите	оток на клепача, еритема на клепача, мидриаза, увеличено слъзоотделяне
Стомашно-чревни нарушения	гадене, дискомфорт в абдоминалната област
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	еритема мултиформе, обрив, подуване на лицето, пруритус

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

Нежелани реакции при тобрамицин:

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на клинични изпитвания с тобрамицин, лекарствена форма капки за очи, разтвор/маз за очи и са класифицирани в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	<i>Нечести:</i> свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	<i>Нечести:</i> главоболие
Нарушения на очите	<i>Чести:</i> очен дискомфорт, очна хиперемия <i>Нечести:</i> 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	<i>Нечести:</i> уртикария, дерматит, мадароза, левкодерма, пруритус, суха кожа

Допълнителни нежелани реакции установени след пост-маркетингово проучване, включват следното. Честотите не могат да бъдат оценени от наличните данни.

Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	анафилактична реакция
Нарушения на очите	алергия на очите, дразнене на очите, пруритус на клепачите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на <i>Stevens-Johnson</i> , еритема мултиформе, обрив

Нежелани реакции при дексаметазон:

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на клинични проучвания с дексаметазон, лекарствена форма капки за очи, суспензия/маз за очи и са класифицирани в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	<i>Нечести:</i> дисгеузия
Нарушения на очите	<i>Чести:</i> очен дискомфорт



	<i>Нечести:</i> 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 очите, увеличено слъзоотделяне, анормално усещане в окото, образуване на корички по ръба на клепача, дразнене в окото, очна хиперемия
--	---

Допълнителни нежелани реакции установени след пост-маркетингово проучване, включват следното. Честотите не могат да бъдат оценени от наличните данни. Във всеки системно-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органни класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	<i>С неизвестна честота:</i> свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	<i>С неизвестна честота:</i> Синдром на Cushing, надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система	<i>С неизвестна честота:</i> замаяност, главоболие
Нарушения на очите	<i>С неизвестна честота:</i> 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 комбинации, съдържащи 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 имунните 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 националната система за съобщаване:



България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел: +359 2 8903417

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 тубата. Локалното предозиране на ТОБРАДЕКС маз за очи може да се измие от окото (очите) с хладка вода.

Клиничните признаци и симптоми на предозиране с ТОБРАДЕКС маз за очи (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 антиинфекциозни средства в комбинация; кортикостероиди и антиинфекциозни средства в комбинация.

АТС код: S01C A01

Механизъм на действие

Кортикостероидите за локално приложение упражняват противовъзпалително действие и се използват за лечение на възпаление на предния очен сегмент от 1950 г. Потискат се външните признаци на възпалителния процес като оток, отлагане на фибрин, капилярна дилатация, левкоцитна миграция, капилярна пролиферация, отлагане на колаген, образуване на ръбцова 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 дексаметазонът 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.

Дексаметазонът е мощен кортикостероид. 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 поединици 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

Долуизброената информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицин в ТОБРАДЕКС маз за очи. Тук са представени бактериалните шамове, 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 шамове, затова 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 чувствителни – MSSA)

Staphylococcus epidermidis (коагулаза-позитивни и -негативни)

Staphylococcus haemolyticus (methicillin чувствителни - MSSH)

Streptococci (включително някои бета-хемолитични видове от група A, някои нехемолитични видове и някои *Streptococcus 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
Повече от *Proteus vulgaris* щамове
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

ЩАМОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА 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 за безопасността от клиничните проучвания са представени в точка 4.8.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ТОБРАДЕКС маз за очи при деца е установена от широкия клиничен опит, но само ограничен брой данни са налични. В клинично проучване с ТОБРАДЕКС капки за очи, суспензия при лечение на бактериални конюнктивити, 29 пациенти на възраст от 1 до 17 години са третирани с 1 или 2 капки ТОБРАДЕКС капки за очи – на всеки 4 или 6 часа, за 5 или 7 дни. При това проучване не са наблюдавани разлики 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 микрограма/ml във върхоначната течност се достига след 2 часа, последвана от бърз спад. Независимо от това, ТОБРАДЕКС



осигурява 542 ± 425 микрограма/ml тобрамицин в сълзите при хора 2 минути след приложение в око, концентрация, която като цяло надвишава MIC на повечето резистентни шамове (MICs > 64 микрограма/ml).

Пиковата концентрация на дексаметазон във вътреочната течност след приложение на ТОБРАДЕКС се достига приблизително на 2-ия час и е средно 32 ng/ml. Системната абсорбция на тобрамицин след приложение на ТОБРАДЕКС е ниска, с плазмена концентрация под границата на количествено определяне. След приложение на ТОБРАДЕКС се наблюдават плазмени концентрации на дексаметазон, но са много ниски и всички стойности са под 1 ng/ml. Бионаличността на перорално приложения дексаметазон варира между 70 до 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 плазмените 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 $1,43 \pm 0,34$ 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 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 ТОБРАДЕКС, 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 при ТОБРАДЕКС. В публикуваните 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 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 ефективно, 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 или дексаметазон след приложение на ТОБРАДЕКС 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 канцерогенността 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

Хлоробутанол, течен парафин (минерално масло), бял вазелин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

Да не се използва повече от 4 седмици след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да не се съхранява в хладилник.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в плътно затворена опаковка.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиева туба с епокси-фенолно покритие, с полиетиленов накрайник и полиетиленова капачка.

Следният вид опаковка е в продажба: картонена кутия, съдържаща 1 туба от 3,5 g.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuernberg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-17803/09.05.2012
Reg. № 9600065

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

Дата на първо разрешаване: 10 април 1996 г.
Дата на последно подновяване: 09 май 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17 декември 2021 г.

