

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
20010726	
Разрешение № BG/ММ/П-59195	
14-06-2022	
Особени №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Декс-Тобрин 3 mg/ml + 1 mg/ml капки за очи, суспензия
Dex-Tobrin 3 mg/ml + 1 mg/ml eye drops, suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml суспензия съдържа 3,0 mg тобрамицин (*tobramycin*), като тобрамицинов сулфат (*tobramycin sulfate*) и 1,0 mg дексаметазон (*dexamethasone*).

Помощни вещества с известно действие: 1 ml от суспензията съдържа 0,1 mg бензалкониев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, суспензия
Суспензия с бял до почти бял цвят

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 приложение

Дозировка

Дозата и продължителността на лечение се определят от лекуващия лекар.

Употреба при юноши, възрастни и пациенти в старческа възраст

Обичайната дневна доза е 1-2 капки в конюнктивалния сак на засегнатото око (очи) на всеки 4-6 часа. През първите 24 до 48 часа, дозата може да се повиши до 1-2 капки на всеки 2 часа. Честотата на прилагане трябва да се намалява постепенно на основание подобрение в клиничните показатели. Лечението не трябва да се прекратява преждевременно.

При тежки състояния, дозата е една или две капки на всеки час, докато се овладее възпалението и постепенно намаляване на дозата до една или две капки на всеки два часа през следващите 3 дни. След това, една до две капки на всеки 4 часа през следващите 5 до 8 дни, и накрая една до две капки дневно през последните 5 до 8 дни, ако е необходимо.

След операция на катаракта, дозата е една капка четири пъти дневно, от деня след операцията до 24 дни. Лечението може да започне в деня преди операцията с една капка четири пъти дневно, да продължи с една капка след операцията и останалите до 23 дни да се капат четири пъти дневно. Ако е необходимо, честотата може да се увеличи до една капка на всеки два часа през първите два дни на лечение.

Необходимо е да се проследява регулярно вътреочното налягане.



Специални популации

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания с тобрамицин/дексаметазон съдържащи офталмологични продукти при пациенти с чернодробни увреждания. Поради ниската системна абсорбция на тобрамицин и дексаметазон след локално очно приложение на лекарствения продукт, не се изисква специална дозировка.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с тобрамицин/дексаметазон съдържащи офталмологични продукти при пациенти с бъбречни увреждания. Поради ниската системна абсорбция на тобрамицин и дексаметазон след локално очно приложение на лекарствения продукт, не се изисква специална дозировка.

Педиатрична популация

Декс-Тобрин капки за очи, суспензия може да се използва при деца на 2 и повече години в същата дозировка както при възрастни. Безопасността и ефикасността при деца под 2 годишна възраст не са установени и няма налични данни.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст на и над 65 години.

Начин на приложение

Само за локално очно приложение.

След като капачката на бутилката е свалена, ако защитният пръстен е хлабав, трябва да се отстрани преди да се използва продукта.

Бутилката трябва да се разклати добре преди употреба.

Трябва да се внимава да не се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с върха на апликатор-капкомера, за да се избегне евентуално замърсяване на апликатор-капкомера и суспензията. Също така, върхът на апликатор-капкомера не трябва да влиза в контакт с окото, тъй като това може да причини нараняване на окото.

Препоръчително е внимателно затваряна на клепача (-те) и притискане на назолакрималния канал за поне 1 минута след приложението на лекарствения продукт. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в окото 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 (*Herpes simplex keratitis*).
- Ваксиния, варицела и други вирусни заболявания на роговицата или конюнктивата.
- Гъбични заболявания на очните структури или нелекувани паразитни очни инфекции.
- Микобактериални инфекции на окото.

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 свръхчувствителност към други аминогликозиди и трябва да се обмисли възможността пациентите, които са чувствителни към локално приложен тобрамицин, да са чувствителни и към други локални и/или системни аминогликозиди.

Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност са наблюдавани при пациенти, получаващи системна аминогликозидна терапия. Препоръчва се повишено внимание, когато се използват едновременно Декс-Тобрин капки за очи и системно прилагани аминогликозиди.

Трябва да се обърне внимание при предписване на Декс-Тобрин капки за очи на пациенти с известни или подозирани невромускулни разстройства като миастения гравис или болест на Паркинсон. Аминогликозидите могат да задълбочат мускулната слабост поради потенциалният им ефект върху невромускулната функция.

Продължителната употреба на кортикостероиди може да повиши вътреочното налягане (глаукома), което да причини увреждане на зрителния нерв, дефекти в зрителната острота и зрителното поле, както и да доведе до поява на задна субкапсуларна катаракта. Препоръчително е вътреочното налягане да се проверява често при пациенти подложени дълго време на терапия с кортикостероиди. 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 (например, диабетици).

При предразположени пациенти, включително деца и пациенти, лекувани с инхибитори на СУР3А4 (включително ритонавир и кобицистат) след интензивна или продължителна непрекъсната терапия е възможна появата на синдром на Кушинг и/или адренална супресия, свързани със системната абсорбция на очния дексаметазон. В тези случаи лечението трябва да се преустанови чрез постепенно намаляване на дозата.

Кортикостероидите могат да намалят резистентността към 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.

Декс-Тобрин капки за очи, суспензия съдържа бензалкониевия хлорид, използван като консервант. За него се съобщава, че причинява точкова кератопатия и/или токсична улцерозна кератопатия.

Бензалкониевият хлорид може да предизвика дразнене на очите и обезцветяване на меките контактни лещи. Трябва да се избягва контакт с меки контактни лещи.

Ако на пациентите е позволено да носят контактни лещи, те трябва да бъдат инструктирани да отстранят лещите преди приложението на Декс-Тобрин и да изчакат поне 15 минути преди повторното им поставяне.

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 CYP3A4 (включително ритонавир и кобицистат) могат да понижат клирънса 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 взаимодействията на Декс-Тобрин капки за очи, суспензия с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

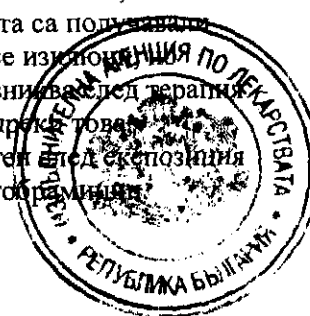
Няма адекватни и добре контролирани проучвания с комбинацията тобрамицин/дексаметазон за очно приложение при бременни жени, за да се даде информация за възможните рискове, свързани с използването на продукта. Продължителната или повтаряща се употреба на кортикостероиди по време на бременност се асоциира 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 хипоадrenalизъм.

Ембрио-фетална токсичност и тератогенност са наблюдавани в проучвания с дексаметазон при животни, както след системно, така и при очно приложение при терапевтично значими нива на дозиране (вж. точка 5.3 – Данни при животни).

Проучвания с тобрамицин върху репродуктивността при плъхове и зайци не показват доказателства за увреждане на плода след подкожно приложение на дози, надвишаващи повече от 45 пъти максималната препоръчителна доза за човек от 0,288 mg/kg дневно, базирана на площта на телесната повърхност (body surface area, BSA) (вж. точка 5.3 – Данни при животни).

Декс-Тобрин капки за очи, суспензия трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск за плода.

Въз основа на данни от свързано проучване случай-контрола е направено заключение, че рискът от глухота при деца, родени от майки, които по време на бременността са получавали гентамицин, неомицин и други аминогликозидни антибиотици, не може да се изключи. Степента му е оценена като ниска. Ототоксичност, за която е известно че възниква след терапия с тобрамицин не е докладвана като ефект при вътреутробна експозиция. Въпреки това, токсичният ефект върху осми черепно-мозъчен нерв на плода е добре известен след експозиция на други аминогликозиди, което е възможно евентуално да възникне и при тобрамицин.



Кърмене

Не е известно дали тобрамицин и дексаметазон преминават в майчиното мляко след локално очно приложение.

Има ограничени публикувани данни при кърмещи жени, които показват, че тобрамицин се отделя в кърмата след интрамускулно приложение.

Малко вероятно е след локално очно приложение на продукта да се открият количества тобрамицин или дексаметазон в кърмата или те да предизвикат клинични ефекти при кърмачето.

Въпреки това, 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 Декс-Тобрин капки 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 капки за очи върху фертилитета при мъже и жени или при животни. Има ограничени клинични данни за оценка на ефекта на дексаметазон върху фертилитета при мъже или жени. Няма налични стандартни проучвания с дексаметазон върху фертилитета при животни. Тобрамицин не води до увреждане на фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Декс-Тобрин капки за очи не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

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

При клинични проучвания, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са болка в окото, повишено вътреочно налягане, дразнене на окото и очен пруритус, наблюдавани при по-малко от 1% от пациентите.

Обобщение на нежеланите реакции от клинични изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания са изброени съгласно MedDRA по системно-органични класове. Те 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-органичен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на 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. точка 4.4), сухота в окото, очна алергия
Стомашно-чревни нарушения	Редки	Дисгеузия

Нежелани реакции от спонтанни съобщения и случаи, описани в литературата (с неизвестна честота):

Следващите нежелани лекарствени реакции произхождат от спонтанни съобщения по време на постмаркетинговия опит и случаи, описани в литературата. Тъй като тези реакции са докладвани доброволно от популация с неопределена големина, не е възможно достоверно да се оцени тяхната честота, поради което тя се категоризира като неизвестна. Нежеланите лекарствени реакции са изброени съгласно MedDRA по системно-органични класове. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA Системо-органичен 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, подуване на лицето, обрив, пруритус

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 антимикубни 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 аминогликозиди за локално приложение (вж. точка 4.4).



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.: +359 28903417

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 топла 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.

4. 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.

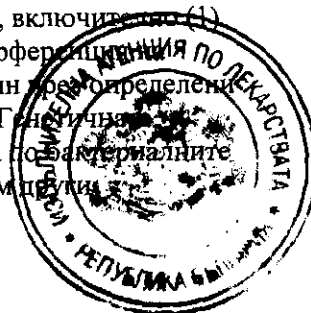
Дексаметазон е един от най-мощните кортикостероиди, той е 5 до 14 пъти по-мощен от преднизолон и 25 до 75 пъти по-мощен от кортизон и хидрокортизон. Точният механизъм на противовъзпалителното действие на дексаметазон е неизвестен. Той инхибира множество инфламаторни цитокини и проявява множество глюкокортикоидни 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 с транспорта на тобрамицин вътре в клетката и (3) инактивация на тобрамицин чрез определени класове модифицирани ензими – аденилатни, фосфорилатни и ацетилатни. Генетичната информация за производството на инактивирани ензими може да бъде пренесена по бактериалните хромозоми или плазмидите. Може да настъпи кръстосана резистентност към други аминогликозиди.



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* $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.* $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter spp.* $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus spp.* $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- Гранични стойности,
които не са свързани с вида $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Изброената по-долу информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицин в ДексТобрин капки за очи, суспензия. 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

АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ СРЕЩУ ДРУГИ АНАЛОГИЧНИ ПАТОГЕНИ

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 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.

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 съдържанието на



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 $1,43 \pm 0,34$ 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.

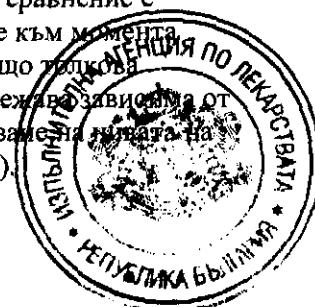
Линейност/нелинейност

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 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 ефективно, колкото и многократното дневно приложение. Тобрамицин притежава зависимост от концентрацията антимикробна активност и по-голяма ефикасност с нарастване на концентрацията антибиотика над MIC или минималната бактерицидна концентрация (MBC).

Специални популации



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.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

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.

Чернодробно и бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора от излагане на тобрамицин или дексаметазон чрез локално очно приложение на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Няма налични проучвания с дексаметазон за канцерогенен потенциал. В едно 2 годишно проучване на инхалаторно приложение на тобрамицин при плъхове не са наблюдавани канцерогенни ефекти до най-високата доза от 25,7 mg/kg дневно, съответстваща на до 14 пъти максималната препоръчителна доза при хора, базирана на BSA. За информация относно проучванията за токсичност върху развитието вижте точка 4.6.

В стандартни проучвания на фертилитета, подкожното приложение на до 100 mg/kg дневно тобрамицин не е увредило фертилитета при плъхове, което съответства на 56 пъти максималната препоръчвана доза при човек въз основа на BSA. Не са провеждани стандартни проучвания на фертилитета с дексаметазон. В едно нестандартно проучване, дексаметазон е засилил фертилитета при инжектиран с гонадотропин незрял модел на плъх.

Данни при животни

Дексаметазон

В проучвания на ембрио-феталното развитие, дексаметазон е бил тератогенен при мишки и зайци след локално очно приложение. Фетални малформации, забавен растеж на плода и увеличение на смъртността са наблюдавани при мишки, плъхове и зайци при токсични за майката дози след системно приложение (перорално, подкожно и интрамускулно) в периода на органогенеза. Общото ниво, при което не се наблюдава ефект (no-observed-effect level, NOEL) на токсичност върху развитието е получено от проучване с перорално приложение при плъхове и се базира на ембриотоксичност (0,01 mg/kg дневно). Това съответства на по-малко от 1 път максималната препоръчвана доза при човек, базирана на BSA.

Тобрамицин

В проучвания на ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци, на бременните животни е прилаган подкожно тобрамицин през периода на органогенезата в дози до 100 и съответно до 40 mg/kg дневно. Ембрио-фетална токсичност не е възникнала при нито един от видовете до максималната тествана доза, съответстваща на 56 и съответно 45 пъти максималната препоръчвана доза при човек, базирана на BSA.

В проучвания на пери- и постнаталното развитие при плъхове, подкожното приложение на до 100 mg/kg дневно тобрамицин през ранна бременност и в периода на кърмене, не се наблюдава негативно на индекса за фертилитет, индекса за гестационна преживяемост, броя на животните в котилото, разпределението между половете, индекса за оцеляване на потомството и т.н.



или на теглото на потомството. Съотношението на най-високата тествана доза към максималната препоръчвана доза при човек е 56 въз основа на BSA.

5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид
Динатриев едетат
Натриев хлорид
Натриев сулфат, безводен
Тилоксапол
Хидроксиетилцелулоза
Натриев хидроксид и/или Сярна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години
28 дни след отваряне на бутилката

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стерилни бели пластмасови бутилки с обем 5 ml, снабдени с апликатор капкомер и затварящи се с капачка с индикатор за отваряне.
По 1 бутилка в картонена кутия

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Антибиотик-Разград АД
бул. "Априлско въстание" 68, офис 201
7200 Разград, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20010426

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА



УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02.05.2001 г.

Дата на последно подновяване: 13.10.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.2022

