

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

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 подобрене 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.

Специални популации

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

ТОБРАДЕКС маз за очи може да се използва при деца над 2 години, като се използва същата дозировка като при възрастни. Безопасността и ефикасността при деца под 2 години не са установени.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9600065
Разрешение №	67090 / 12-11-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Старческа възраст (на и над 65 години)

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

Начин на приложение

Само за очно приложение.

За да се избегне замърсяване, накрайникът на тубата не трябва да се докосва до никакви повърхности. Също така, накрайникът на тубата не трябва да влиза в контакт с окото, тъй като това може да причини нараняване на окото.

Препоръчва се или назолакримална оклузия, или внимателно затваряне на клепача(ите) след приложение. Това може да намали системната абсорбция на лекарствени продукти за очно приложение и да доведе до намаляване на системните нежелани реакции.

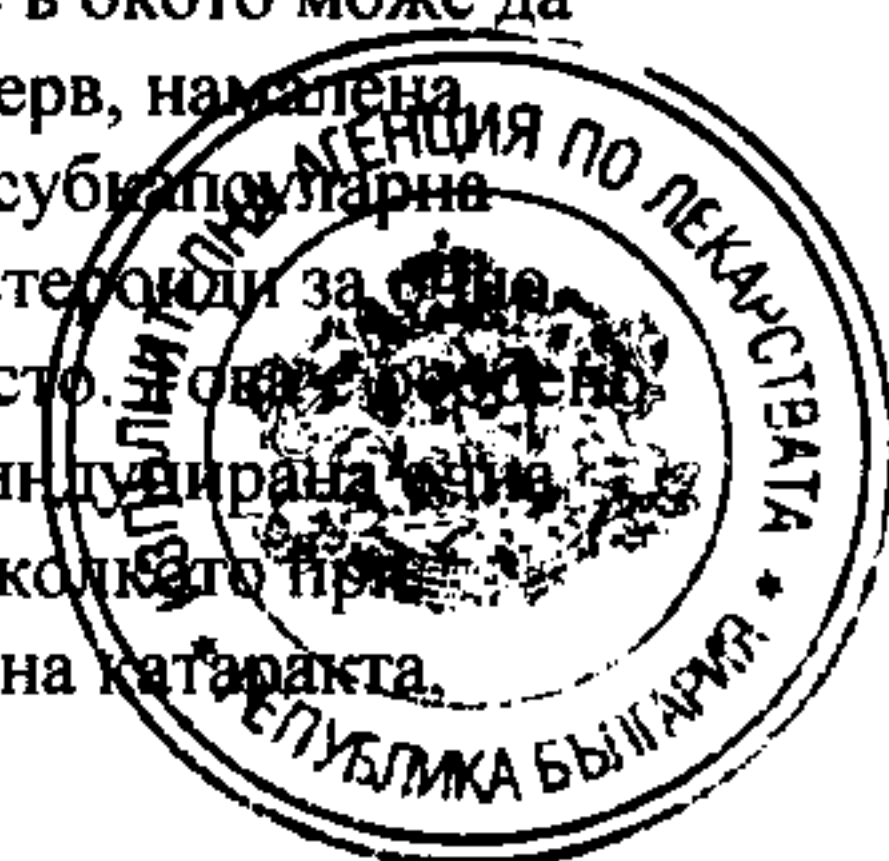
При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение е необходим интервал от 5 минути помежду им. Мазта за очи трябва да се постави последна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или 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 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 аминогликозиди. 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 свръхчувствителност към други аминогликозиди, затова трябва да се има предвид възможността пациентите, чувствителни към локално приложения тобрамицин, да бъдат чувствителни и към други локално и/или системно прилагани аминогликозиди.
- Сериозни нежелани реакции, включително невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност се проявяват при пациенти, използвали аминогликозидна терапия за системно приложение. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на ТОБРАДЕКС маз за очи със системно прилагани аминогликозиди.
- 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. Аминогликозидите могат да задълбочат мускулната слабост поради потенциалният им ефект върху невромускулната функция.
- Продължителната употреба на кортикостероиди за локално приложение в окото може да доведе до очна хипертензия и/или глаукома с увреждане на зрителния нерв, намалена 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 редовно и често. Очното налягане 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 кобицистат). 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.

СYP3A4 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 увеличения 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 адекватни и добре контролирани проучвания с ТОБРАДЕКС маз за очи 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. Деца, родени от майки, които са получавали значителни дози от кортикостероиди по време на бременността, 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 препоръчвана 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). ТОБРАДЕКС маз за очи 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, но степента му е оценена като малка. Ототоксичност, за която е известно че възниква след терапия с тобрамицин не е докладвана като ефект при вътреутробна експозиция. Въпреки това, токсичният ефект върху осмия 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 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.

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 ТОБРАДЕКС маз за очи, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата на майката от лечението.

Фертилитет

Няма данни относно 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. 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

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.

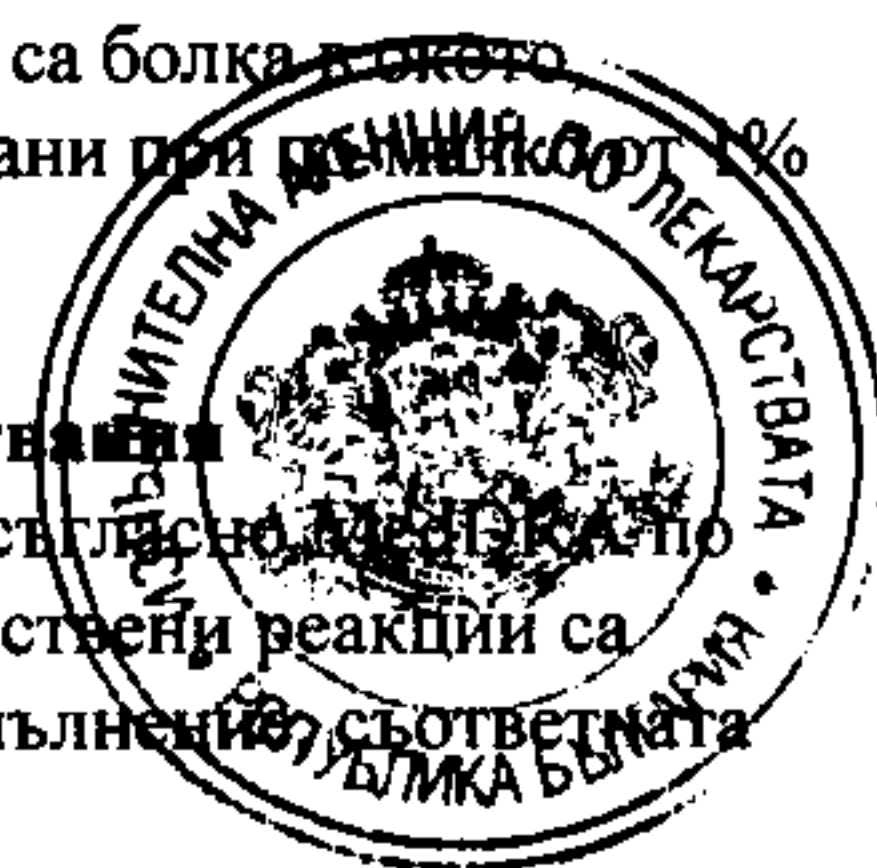
4.8 Нежелани лекарствени реакции

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.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания са изброени съгласно MedDRA по системо-органични класове. Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение, съответната



категория честота за всяка нежелана лекарствена реакция се базира на следната конвенция (CIOMS III): 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 ($< 1/10\,000$).

Системо-органични 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

Нежелани лекарствени 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 с ТОБРАДЕКС маз за очи 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 реакции са изброени съгласно MedDRA по системо-органични класове. Във всеки системо-органен клас, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични 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, подуване на лицето, обрив, пруритус

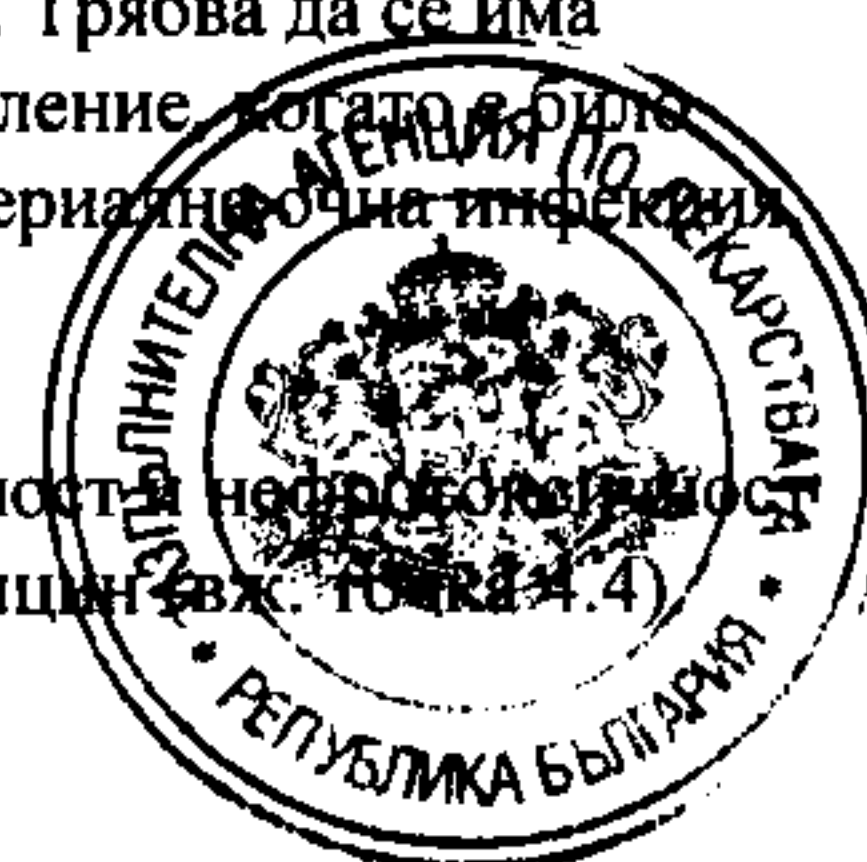
Описание на избрани нежелани реакции

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 комбинации, съдържащи 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 националния регулаторен орган на адрес:

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 отстрани от окото (очите) чрез промиване с топла 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: офталмологични, противовъзпалителни и антиинфекциозни средства в комбинация; кортикостероиди и антиинфекциозни средства в комбинация.

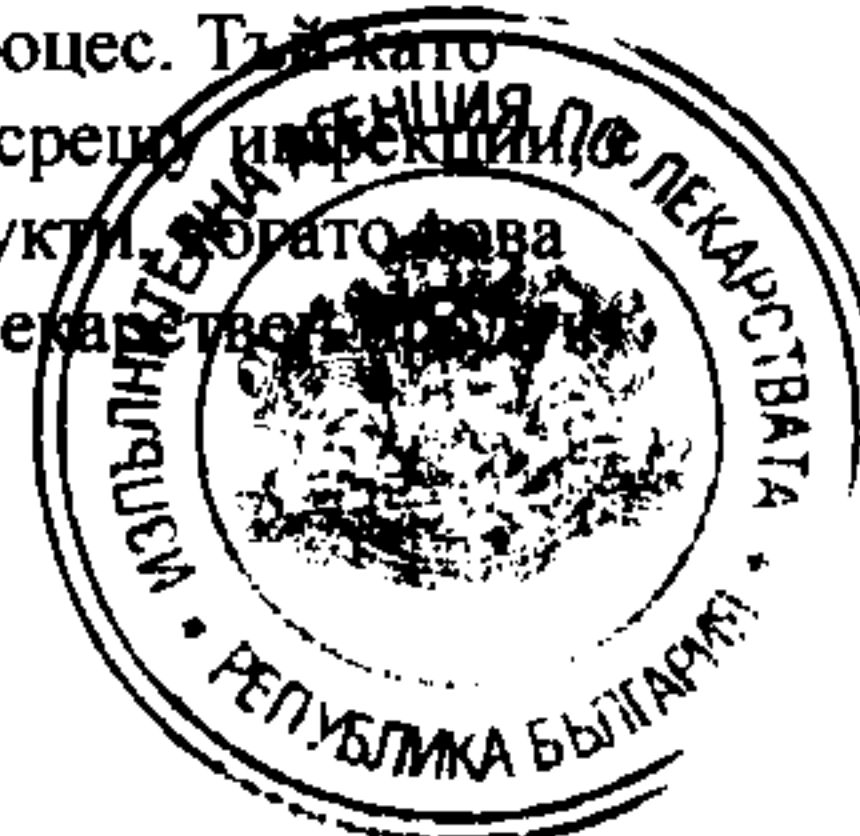
АТС код: S01C A01

Механизъм на действие

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. 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, възможно е да се прилагат едновременно с антимикробни лекарствени продукти. Тъй като 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* $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *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

Долуизброената информация дава само приблизителна насока за вероятността дали микроорганизмите ще бъдат чувствителни към тобрамицин в ТОБРАДЕКС маз за очи. Тук са представени бактериалните 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, 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*
- Повечето *Proteus vulgaris* щамове
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia liquifaciens*

Антибактериална активност срещу други аналогични патогени

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*

Резистентни по своята същност организми

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 широк 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 часа за 5 или 7 дни. При това проучване не са наблюдавани разлики 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 микрограма/ml във вътреочната течност се достига след 2 часа, последвана от бърз спад. Независимо от това, ТОБРАДЕКС осигурява 542 ± 425 микрограма/ml тобрамицин в съзлите при хора 2 минути след приложение в окото, концентрация, която като цяло надвишава MIC на повечето резистентни щамове (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. 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 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).

Специални популации

Педиатрична популация

Аминогликозидите, включително тобрамицин за локално очно приложение, се използват често при деца, бебета и новородени за лечение на сериозни 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 (на и над 65 години)

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

Бъбречно увреждане

Не са проучвани фармакокинетиките на тобрамицин или дексаметазон след приложение на ТОБРАДЕКС в тази пациентска популация.

Чернодробно увреждане

Не са проучвани фармакокинетиките на тобрамицин или дексаметазон след приложение на ТОБРАДЕКС в тази пациентска популация.

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 препоръчвана доза при човек, базирана на BSA. За информация относно проучванията за токсичност върху развитието вижте т. 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 1/1000 от 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 е отразило негативно на индекса за фертилитет, индекса за гестационна преживяемост, броя на животните в котилото, разпределението между половете, индекса за оцеляване на потомството постпартум или на теглото на потомството. Съотношението на най-високата тествана доза към максималната препоръчвана доза при човек е 56 въз основа на BSA.

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.

Картонена кутия, съдържаща 1 туба от 3,5 g.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-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

