

pubs 146817

ОСОБЕНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ТОБРАДЕКС 3 mg/ml + 1 mg/ml капки за око, суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: Еден ml суспензија содржи 3 mg тобрамицин и 1 mg дексаметазон.

Конзерванс: 1 ml суспензија содржи 0.1mg бензалкониум хлорид.

За комплетна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за око, суспензија: бела до просирна суспензија.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевски индикации

Воспалителни болести на окото чувствителни на кортикостероиди кај кои кортикостеродот е индициран, или доколку постои ризик од бактериска инфекција на окото, како резултат на тобрамицин чувствителни микроорганизми, отпорни на повеќето други антибиотици, особено *Pseudomonas aeruginosa*, кај возрасни и деца од и над 2 годинишна возраст. Види дел 5.1.

Окуларните кортикостероидите се индицирани во воспалителни состојби на палпебралната и булбарната конјуктива, корнеа и предниот сегмент на окото, каде што ризикот од употреба на кортикостероиди во одредени инфективни конјуктивити е прифатлив, со цел намалување на едемот и воспалението. Исто така индицирани се и во терапија на хроничен преден увеитис и корнеална повреда од хемиски агенси, радијација или термички изгореници или пенетрација на туѓи тела (земајќи ги во предвид контраиндикациите).

Кортикостероиди во форма на капки за очи или маст за очи треба да се препишуваат само по офталмолошки преглед на пациентот.

Треба да се земат во предвид официјалните препораки за соодветна употреба на антибиотици.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Една до две капки во конјунктивалното кесе(и) на секој 4 часа. За време на првите 24 до 48 часа, дозирањето може да се зголеми на една до две капки на секои 2 часа. Кај тешки заболувања, една до две капки на секој час додека не се воспостави контрола врз воспалението, и постепено фреквенцијата да се намалува на секои 2 часа во



период од 3 дена; потоа една до две капки на секои 4 часа во период од 5 до 8 дена и на крај една до две капки секој ден во период од 5 до 8 дена, доколку е потребно.

Треба да се внимава терапијата предвреме да не се прекине.

Се препорачува нежно затворање на очните капаци и назолакрималната оклузија после апликација. Ова може да ја редуцира системската апсорпција на медицинските производи и да резултира со намалување на системските несакани ефекти.

Доколку се употребуваат повеќе од еден локален офталмолошки медицински производ, истите треба да се аплицираат на растојание од 5 минути. Мастите за очи се аплицираат последни (види дел 4.5).

#### *Педијатриска популација*

ТОБРАДЕКС капки за очи може да се употребува кај деца на 2 годишна возраст и постари со иста доза како кај возрасни. Моментално достапните податоци се опишани во делот 5.1. Безбедноста и ефикасноста кај деца под 2 години не е утврдена, и не се достапни податоци.

#### Начин на употреба

За да се спречи контаминацијата на врвот на капалката и на суспензијата, треба да се внимава да не се допираат очните капаци, околните делови или други површини со врвот на капалката од шишето. Чувајте го цврсто затворено шишенцето, кога не го користите.

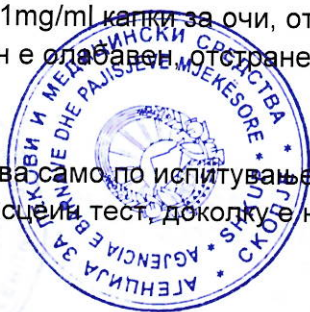
Откако капачето е отстрането, доколку заштитниот прстен е олабавен, отстранете го пред да започнете со употреба на производот.

### **4.3. Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на активната супстанција и на било кој од ексципиенсите.
- Хиперсензитивност на аминокликозиди
- Херпес симплекс кератитис.
- Вакцинација, варичела и други вирусни инфекции на корнеата или конјуктивата (освен херпес зостер кератитис).
- Габични заболувања на окуларната структура или нетретирани паразитски инфекции на очите.
- Микобактериска окуларни инфекции.
- Инфекции или повреди ограничени на површинскиот кореален епител.
- ТОБРАДЕКС не треба да се користи по некомплицирано отстранување на туѓо тело од корнеата.

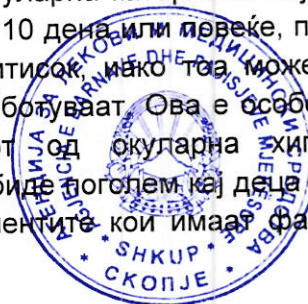
### **4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост**

- Само за окуларна употреба. Не е за инјектирање и ингестија.
- Кај ТОБРАДЕКС 3mg/ml + 1mg/ml капки за очи, откако капачето е отстрането, доколку заштитниот прстен е олабавен, отстранете го пред да започнете со употреба на производот.
- Се препишува и се обновува само по испитување на пациентот со slitlamp биомикроскопија и флуоресцентен тест, доколку е неопходно.



- Можна е појава на пречувствителност на локално аплицираните аминокликозиди. Тежината на хиперсензитивните реакции може да се разликува од локални ефекти до генерализирани реакции како еритема, пруритус, уртикарија, егзем, анафилакса, анафилактична реакција или булозни реакции. Ако во текот на употребата на овој лек се развие хиперсензитивност, потребно е да се прекине терапијата.
- Може да се појави вкрстена хиперсензитивност со други аминокликозиди, и треба да се земе во предвид можноста еден пациент, кој е сензитивен на тобрамицин да стане чувствителен и на други локални и/или системски аминокликозиди.
- Сериозни несакани реакции, вклучувајќи невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност се јавиле кај пациенти кои примале системска аминокликозидна терапија. Потребна е претпазливост кога ТОБРАДЕКС се употребува истовремено со системски аминокликозиди (види дел 4.8).
- Потребна е зголемена претпазливост кога се препишува ТОБРАДЕКС на пациенти со познати или суспектни невромускулни пореметувања како миастенија гравис или Паркинсонова болест. Аминокликозидите може да ја зголемат мускулната слабост заради нивниот потенцијален ефект на невромускулната функција.
- Прекумерна и/или продолжена употреба на локални офталмолошки кортикостероиди го зголемува ризикот од офталмолошки компликации и може да предизвика системски несакани ефекти. Ако за време на терапијата не дојде до подобрување на состојбата на воспалението во разумен временски период, потребно е да се воведат и други форми на третман со цел намалување на ризикот.
- Локална употреба на кортикостероидите може да доведе до намалување на уринарна секреција на кортизол, како и намалување на концентрацијата на кортизол во плазмата. Кортикостероидите се поврзуваат со супресија на хипоталамо-хипофиза-надбубрежна (НРА) оска, Кушингов синдром, и намалување на стапката на раст кај деца, особено при високи дози или при продолжена терапија.

Долготрајната употреба на офталмолошките кортикостероиди може да доведе до висок очен притисок и/или глауком со консеквентно оштетување на оптичкиот нерв, намалување на остријата на видот и нарушувања на видното поле и до формирање на постериорна субкапсуларна катаракта. Кај пациенти кои користеле офталмолошки кортикостероиди 10 дена или повеќе, потребна е рутинска и зачестена контрола на очниот притисок, иако тоа може да биде потешко кај деца и пациенти кои потешко соработуваат. Ова е особено важно кај педијатриски пациенти, поради ризикот од окуларна хипертензија предизвикана од кортикостероиди кој може да биде поголем кај деца и може да се случи порано отколку кај возрасните. Пациентите кои имаат фамилијарна



анамнеза на глауком имаат поголем ризик од зголемување на интраокуларниот притисок како резултат на кортикостероидите. Пациентите со глауком треба да се контролираат еднаш неделно.

- Нарушувања на видот може да се јави и кај системска и кај локална употреба на кортикостероидите. Доколку кај пациентот се јават симптоми како што се заматување на видот или други нарушувања на видот, треба да се размисли пациентот да се упати кај офталмолог за процена на можниот причинител за појава на катаракт, глауком или ретко заболување како што е централна серозна хориоретинопатија (CSCR) која била пријавена по системска и локална употреба на кортикостероидите.
- Кушингов синдром и/или адренална супресија која е поврзана со системска ресорпција на дексаметазон кој бил аплициран окуларно, може да се јават по интензивно и долготрајно континуирано лекување кај предиспонирани пациенти, вклучувајќи деца и пациенти лекувани со СYP3A4 инхибитори (вклучувајќи ритонавир и кобицистат). Во овие случаи лекувањето е потребно постепено да се прекине.
- Продолжената употреба на кортикостероидите исто така може да ја намали отпорноста на организмот и способноста за одбрана од офталмолошки инфекции со бактерии, вируси, габи и паразити и може да ги замаскираат клиничките знаци на инфекции и на тој начин да го спречат воочувањето на неефикасноста на антибиотикот. Од таа причина лекот Тобрадекс се употребува само кај оние акутни гнојни инфекции на окото кога лекувањето со комбинација на кортикостероиди и антиинфективен лек е медицински оправдано. Кај пациентите со перзистентна улцерација на рожницата, би требало да се сомневаме на габична инфекција. Доколку се појави габична инфекција, треба да се прекине терапијата со кортикостероиди.

Употреба на антибиотици како тобрамицин може да доведе до прекумерен раст на нечувствителните организми, вклучувајќи ги и габите. При појава на суперинфекции, треба да се започне со соодветно лекување.

- Херпес симплекс на очите се јавил кај пациенти кои заради други заболувања примале системски или локални кортикостероиди. Употребата на кортикостероидите во лекувањето на херпес симплекс инфекција, освен епителниот херпес симплекс кератитис, кај кој е контраиндицирана, има потреба од големо внимание; периодична микроскопија со slit лампа е задолжителна.
- Кај заболувања кои ја истенчуваат рожницата или склерата, повремено се појавиле перфорации при локална употреба на кортикостероиди.
- Локалната употреба на кортикостероиди може да го забави зараснувањето на повредата на рожницата. Исто така познато е дека локалната употреба на НСАИЛ може да го забави или одложи зараснувањето. Истовремената употреба на локални НСАИЛ и локални стероиди може да ја зголемат можноста за појава на потенцијални проблеми со зараснување (види дел 4.5).



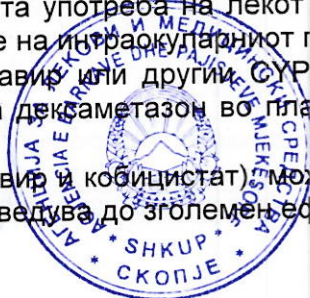
- Лекувањето не треба прерано да се прекине бидејќи може да се јави зголемена инфекција или воспаление при нагло прекинување на лекувањето со антибиотици или со високи дози на кортикостероиди.
- Ризикот од зголемен интраокуларен притисок кој бил предизвикан од кортикостероиди и/или формирање на катаракт е зголемен кај predisponирани пациенти (на пр. дијабетес).
- За време на лекување на окуларни инфекции и воспаленија не се препорачува носење на контактни леќи.
- Лекот Тобрадекс, капки за очи содржи 0,1 mg корзеванс бензалкониум-хлорид во 1ml, кој е еквивалентен на 0,5 mg во 5 ml. Бензалкониум хлоридот може да се апсорбира од меките контактни леќи и кој може да им ја промени бојата на меките контактни леќи. Пациентите мора да се советуваат да задолжително ги извадат контактните леќи пред употребата на лекот Тобрадекс и да почекаат 15 минути пред повторно ставање на леќите.
- По употребата на капките за очи, следниве мерки се корисни за да се намали системската ресорпција:
  - 2 минути да се држи очниот капак затворен
  - 2 минути со прстот држете го затворен лакрималниот канал

#### Педијатриска популација

Се советува редовна проверка на интраокуларниот притисок. Ова е од посебна важност кај педијатриските пациенти кои употребуваат лекови кои содржат дексаметазон бидејќи ризикот од окуларна хипертензија предизвикан од кортикостероидите е поголем кај деца под 6 годишна возраст и може да се случи порано споредено со возрасните. Кај педијатриските пациенти, фреквенцијата и времетраењето на третманот треба внимателно да се разгледаат, интраокуларниот притисок треба да се контролира од почетокот на третманот, порано препознавајќи го ризикот и поголемото зголемување на интраокуларниот притисок предизвикан од употребата на кортикостероидите.

#### **4.5. Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракции**

- Не се направени целни студии на интеракција на лекот Тобрадекс капки за очи со други лекови.
- Пријавени се интеракции на поединечни компоненти по системската употреба на лекот. Истовремената употреба на локални кортикостероиди и локални НСАИЛ може да ја зголеми можноста за проблеми со зараснувањето на рожницата. Сепак, системската апсорпција на тобрамицин и дексаметазон е толку ниска што ризикот од било каква интеракција е минимален.
- Кога се употребуваат капки за ширење на зеницата (атропин или други антихолинергични супстанции), кои може да предизвикаат зголемување на интраокуларниот притисок, истовремената употреба на лекот Тобрадекс може да доведе до дополнително зголемување на интраокуларниот притисок.
- Кај пациенти кои се лекуваат со ритонавир или други СУРЗА4 инхибитори, може да се зголеми концентрацијата на дексаметазон во плазмата (види дел 4.4).
- СУРЗА4 инхибитори (вклучувајќи ритонавир и кобицистат) може да го намалат дексаметазон клиренс креатинин што доведува до зголемен ефект и адренална



супресија/Кушингов синдром. Треба да се избегнува комбинирање освен доколку бенефитот не е поголем од ризикот за појава на системски дејства на кортикостероидите.

- Доколку се употребуваат повеќе од еден локален офталмолошки медицински производ, истите треба да се аплицираат на растојание од 5 минути. Мастите за око се аплицираат последни.

#### 4.6. Плодност, бременост и доење

##### Плодност

Не се спроведени студии за да се оцени ефектот на тобрамицин врз плодноста кај луѓето или кај животните. Постојат ограничени клинички податоци со кои треба да се процени ефектот на дексаметазон врз плодноста кај мажите или кај жените. Дексаметазонот не покажал несакани дејства на плодноста кај хорионскиот гонадотропен модел на стаорци.

##### Бременост

Не постојат соодветни или пак има ограничени податоци за локалната употреба на тобрамицин и дексаметазон кај бремени жени. По интравенска употреба на тобрамицин кај бремени жени ја минува плацентата и влегува во циркулацијата на фетусот. Не се очекува тобрамицинот да предизвика ототоксичност при *in utero* изложеност. Продолжената или повторна употреба на кортикостероидите за време на бременоста е поврзана со зголемен ризик од интраутерина ретардација на растот. Новороденчињата родени од мајки кои примиле значителна доза на кортикостероиди за време на бременоста, потребно е внимателно да се следат заради појавата на знаци на хипоадренализам. Студиите на животни покажале репродуктивна токсичност по локална администрација на дексаметазон и по системската употреба на дексаметазон и тобрамицин (види дел 5.3).

Лекот Тобрадекс не се препорачува за време на бременост.

##### Доење

Тобрамицин по системска употреба се излучува во мајчиното млеко. Нема податоци за преминот на дексаметазон во мајчиното млеко. Не е познато дали тобрамицин или дексамтазон се излучува во мајчиното млеко после локална окуларна апликација. Малку е веројатно дека количините на тобрамицин и дексаметазон во мајчиното млеко може да се откријат или пак дека тие се доволни за да предизвикаат клинички ефект врз новороденото по локална администрација на лекот.

Ризикот за доенчиња не може да се исклучи. Треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине/привремено да се прекине третманот откако ќе се земе предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за мајката.

#### 4.7. Ефекти врз способноста за возење и употреба на машини

ТОБРАДЕКС капките за око, нема или има незначително влијание врз способноста за возење и употреба на машини. Сепак, како и другите офталмолошки медицински производи, привремено замаглен вид или други визуелни нарушувања може да влијаат на способноста за возење или употреба на машини. Доколку по апликацијата се појави замаглен вид, пациентот мора да причека се додека не настане избистрување на видот пред да се започне со возење или употреба на машини.

#### 4.8. Несакани ефекти

##### Преглед на безбедносниот профил

Не се забележани сериозни офталмолошки несакани ефекти поврзани со употреба на ТОБРАДЕКС во клиничките студии. Најчесто пријавени несакани реакции се болка во



очите, зголемен интраокуларен притисок, иритација на очите и јадеж во очите кои се јавуваат кај помалку од 1 % од пациентите.

#### Табеларен приказ на несаканите реакции

Следниве несакани ефекти се класифицирани според следнава фреквенција: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), не толку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10000$ ) или непознати (не може да се процени врз основа на расположливите податоци). Во секоја група на фреквенција, несаканите ефекти се наведени според сериозноста на опаѓачкиот редослед. Несаканите реакции се пријавени за време на клиничките испитувања и постмаркетиншко искуство со ТОБРАДЕКС.

Класификација според органски системи	МедДРА терминологија
Нарушувања на имуниот систем	<i>Непознати:</i> хиперсензитивност, анафилактичка реакција
Нарушување на нервниот систем	<i>Непознати:</i> вртоглавица, главоболка
Нарушување на око	<i>Не толку чести:</i> зголемен интраокуларен притисок, болка во очите, јадеж во очите, очна нелагодност, иритација на очите <i>Ретки:</i> кератитис, алергија на очите, заматен вид, суво око, окуларна хиперемија <i>Непознати:</i> едем на очниот капак, еритем на очниот капак, мидријаза, зголемена лакримација, улцеративен кератитис
Гастроинтестинални нарушувања	<i>Ретки:</i> дисгезија (нарушен вкус) <i>Непознати:</i> гадење, абдоминална непријатност
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	<i>Непознати:</i> исип, отекување на лицето, пруритис, erythema multiforme

#### Опис на избраните несакани реакции

Употребата на локални офталмолошки кортикостероиди може да доведе до зголемување на интраокуларниот притисок со оштетување на очниот нерв, намалена видлива активност и нарушувања во видното поле и постериорна субкапсуларна формација на катарактата (Видете дел 4.4, Специјални предупредувања и мерки на претпазливост).

Поради кортикостероидната компонента, кај заболувања што предизвикуваат истенчување на корнеата и склерата, има висок ризик од појава на перфорации особено после долготраен третман. (Видете дел 4.4, Специјални предупредувања и мерки на претпазливост).

Развој на секундарна инфекција се има појавено после употреба на комбинации од стероиди и антибиотици. Габичните инфекции на корнеата се особено склони да се развијат во текот на долготрајната терапија со стероиди. Можноста да се појави габична инфекција треба да биде земена во предвид во сите случаи на перзистирачка корнеална улцерација каде за лекување се користени стероиди. Секундарни очни инфекции се јавуваат по супресија на постоечката инфекција. (Видете дел 4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост).



Сериозните несакани реакции како што се невротоксичност, ототоксичност и нефротоксичност се забележани кај пациенти кои примале системска терапија со тобрамицин, особено кај пациенти кои примале високи дози или пак имале продолжена терапија. Дозите кои се препорачуваат за окуларна употреба се значително пониски од оние кои се употребуваат системски, и мала е веројатноста да се јават овие системски ефекти со употреба на лекот Тобрадекс (види дел 4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост). Кај некои пациенти можна е појава на пречувствителност на локално аплицираните аминокгликозиди (види дел 4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост).

Несаканите ефекти кои се јавиле при употреба на комбинација на кортикостероиди/антибиотици, воглавно се припишуваат или на кортикостероидната компонента или на антибиотикот. Следниве несакани дејства се пријавени по локална офталмолошка употреба на дексаметазон или тобрамицин.

Класификација според органски системи	дексаметазон	тобрамицин
	МедДРА термин	
Инфекции и инфестации	<i>Ретки:</i> инфекција на око (егзацеребрација или секундарна)	<i>Многу ретки:</i> инфекции на око (секундарна)
Ендокрини нарушувања	<i>Многу ретки:</i> адренална супресија <i>Непознати:</i> Кушингов синдром, адренална супресија (види дел 4.4)	
Нарушувања на око	<i>Ретки:</i> намалување на острина на видот, глауком, оштетување на видното поле, субкапсуларна катаракта <i>Непознати:</i> заматување на видот (види исто така дел 4.4)	<i>Не толку чести:</i> иритација на око, окуларна хиперемия, заматување на видот <i>Ретки:</i> едем на очниот капак, свраб на очниот капак, болка во окото (периорбитална)
Општи нарушувања и реакции на место на апликација	<i>Ретки:</i> нарушување на зараснување	
Испитувања	<i>Не толку чести:</i> зголемен интраокуларен притисок	
Повреди, труење и процедурални компликации	<i>Ретки:</i> повреда на оптички нерв <i>Многу ретки:</i> корнеална перфорација	
Нарушувања на имун систем		<i>Не толку чести:</i> пречувствителност (локална)
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво		<i>Не толку чести:</i> еритем (периорбитален)

Пријавување на очекувани несакани реакции

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа





наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал несаканите реакции од лековите може да ги пријави во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

#### 4.9. Предозирање

Локалното предозирање е малку веројатно да се случи или пак да биде поврзано со токсичност.

Локалното предозирање со Тобрадекс капки може да се олесни со испирање на окото/окото со млека вода.

Врз основа на својствата на овој лек, не се очекуваат токсични ефекти кај окуларно предозирање со овој лек или во случаи на случајна ингестија на содржината на шишенцето. Лекувањето при случајна ингестија е симптоматско и супортивно.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 5.1. Фармакодинамски особености

Фармакотерапевска група: офталмолошки лекови, кортикостероиди и анти-инфективни во комбинација

АТЦ код: S01CA01

#### Начин на дејство:

Препаратот содржи тобрамицин, брз бактерициден аминогликозиден антибиотик. Тобрамицинот го истакнува своето примарно дејство врз бактериските клетки со инхибиција на создавањето на полипептиди и врз синтезата на рибозомите.

#### Механизам на резистенција

Резистенцијата на тобрамицин се јавува преку неколку различни механизми вклучувајќи (1) промена на рибозомалната поединица во рамките на бактериската клетка; (2) мешање при транспортот на тобрамицин до клетката и (3) деактивирање на тобрамицин од низата на аденилирање, фосфорилирање и ацетилирање на ензимите. Генетските информации за продукција на инактивирани ензими може да се пренесат на бактериските хромозоми или на плазмата. Можна е појава на вкрстена резистентност со други аминогликозиди.

#### Гранични вредности

Граничните вредности и *in vitro* спектрумот кои се спомнати подолу се базирани на системската употреба. Овие гранични вредности може да не се применливи на локална окуларна употреба на медицински продукти бидејќи високи концентрации се појавуваат локално и локалните физички/хемиски околности можат да влијаат на активноста на производот на местото на апликација. Во согласо со EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), следниве точки на прекин се дефинирани за тобрамицин:

- Enterobacteriaceae S  $\leq$  2 mg/l, R > 4 mg/l
- Pseudomonas spp. S  $\leq$  4 mg/l, R > 4 mg/l
- Staphylococcus spp. S  $\leq$  1 mg/l, R > 4 mg/l
- Not species-related S  $\leq$  2 mg/l, R > 4 mg/l

#### Фармакокинетски/фармакодинамски однос

Специфичниот ФК/ФД сооднос не е утврден за лекот Тобрадекс. Дексаметазонот покажал дозно-зависна фармакокинетика во објавените студии на животни.



Објавените *ин витро* и *ин vivo* студии покажале дека тобрамицин покажува продолжено постантибиотско дејство, кое ефективно го супримира растот на бактериите независно на ниската концентрација во серумот. Студиите кај кои тобрамицинот е администриран системски пријавиле поголема максимална концентрација кога се употребува еднаш дневно во споредба со режим на дозирање повеќе пати во текот на денот.

Сепак, тежината на моменталните докази укажува на тоа дека дневната системска администрација на тобрамицин е исто толку ефикасна како и повеќекратното дозирање во текот на денот. Тобрамицин покажува бактерицидно дејство на микроорганизмите кое е зависно од концентрацијата и е со поголема ефикасност при зголемување на нивото на антибиотикот над MIC или максималната бактериска концентрација (MBC).

#### Клиничка ефикасност против специфични патогени

Информациите кои се наведени подолу даваат само приближни насоки за веројатноста дали овие микроорганизми ќе бидат чувствителни на тобрамицин во овој лек. Бактериските инфекции кои биле добиени од надворешните окуларни инфекции на окото, како оние забележани во конјуктивата се презентирани овде.

Преваленцата за стекната резистентност може да варира во зависност од географското подрачје и време во зависност од избраните видови, при што локални информации за резистентноста се потребни, особено при третман на сериозни инфекции. Доколку е потребно, треба да се побара совет од експерти, во случај кога локалната преваленца на резистентност е доведена до знак прашалник за користа на тобрамицин на некои видови на инфекции.

#### **ВООБИЧАЕНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ВИДОВИ**

##### **Аеробни Грам-позитивни микроорганизми**

*Corynebacterium species*

*Staphylococcus aureus* (метицилин чувствителни)

##### **Аеробни Грам-негативни микроорганизми**

*Enterobacter cloacae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria meningitis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marescens*

#### Антибактериска активност против други релевантни патогени

#### **ВИДОВИТЕ ЗА КОИ РЕЗИСТЕНЦИЈАТА МОЖЕ ДА БИДЕ ПРОБЛЕМ**

##### **Аеробни грам позитивни микроорганизми**

*Corynebacterium diphtherie*

*Staphylococcus aureus* (meticilin rezistentni)

*Staphylococcus, drugi koagulaza negativni spp. (meticilin rezistentni)*

**Аеробни Грам-негативни микроорганизми**

*Neisseria gonorrhoeae*

**ИНХЕРЕНТНИ РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ**

**Аеробни Грам-позитивни микроорганизми**

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

**Аеробни Грам-негативни микроорганизми**

*Haemophilus influenzae*

**Анаеробни бактерии**

*Propionibacterium acnes*

**Останати видови**

*Chlamydia trachomatis*

Дексаметазонот е умерено силен кортикостероид кој има добра пенетрација во окуларното ткиво. Кортикостероидите имаат анти-инфламаторен како и вазоконстрикторен ефект. Тие го сузбиваат инфламаторниот одговор и симптоми кај различни нарушувања без основно лекување на овие заболувања.

Податоци од клиничките испитувања

Кумулативните податоци за безбедноста од клиничките студии се дадени во делот 4.8.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Тобрадекс капките за очи кај деца е потврдено со големо клиничко искуство, меѓутоа достапни се само ограничени податоци. Во една студија на лекување на бактериски конјунктивитис, 29 пациенти на возраст од 1 до 17 години биле третирани со 1 или 2 капки Тобрадекс капки за очи на секои 4 до 6 часа во период од 5 до 7 дена. Во оваа студија, не се забележани разлики во безбедносниот профил на употребата на лекот помеѓу оваа, педијатриската популација и возрасните пациенти. За повеќе информации за употребата во педијатриската популација види дел 4.2 и 4.4.

**5.2. Фармакокинетски особености**

Дексаметазон

Системската изложеност на дексаметазон после локална окуларна апликација на ТОБРАДЕКС капки за око, суспензија е мала. Пик плазматското ниво се движи од 220 до 888 pg/ml (555 ±217 pg/ml) после апликација на една капка на ТОБРАДЕКС во секое око четири пати на ден во два последователни дена.

Дексаметазон се елиминира преку метаболизмот. Околу 60% од дозата се излучува преку урината како 6-β-хидроксидексаметазон. Непроменет дексаметазон не е пронајден во урината. Полу-животот на плазматска елиминација е релативно краток,



3 – 4 часа. Дексаметазонот околу 77 – 84 % се врзува за серумските албумини. Клиренсот се движи во опсег од 0.111 до 0.255 l/hr/kg и волуменот на дистрибуција е во опсег од 0.576 до 1.151 l/kg. Пероралната расположливост на дексаметазон е околу 70%.

### Тобрамицин

Системската изложеност на тобрамицин после локална окуларна апликација на Тобрадекс капки за око, суспензија е мала. Плазматски нивоа на тобрамицин не се измерени кај 9 до 12 субјекти на кој се аплицирани по една капка на ТОБРАДЕКС со секое око четири пати на ден во два последователни дена. Највисокото мерливо ниво е 0.25 µg/ml, што е 8 пати помало од 2 µg/ml – концентрација за која што се знае дека е под прагот асоциран со ризикот од нефропатија.

Тобрамицин се излучува брзо и екстензивно во урината преку гломеруларна филтрација, примарно како непроменет лек. Плазматскиот полуживот е околу 2 часа со клиренс од 0.04 l/hr/kg и волумен на дистрибуција од 0.026 l/kg. Врзувањето на плазматски протеини на тобрамицин е помалку од 10%. Оралната биорасположливост на тобрамицин е ниска (< 1%)

### **5.3. Претклинички податоци за безбедност**

Во конвенционални претклинички студии со повторени дози, биле проучувани ефектите само при изложување на дози кои биле значително повисоки од максималната изложеност кај луѓето по локална употреба, што покажало мало значење во клиничката употреба. Претклиничките податоци покажале дека не постојат посебни опасности за луѓето базирано на конвенционалните студии за генотоксичност. Не се спроведени студии за да се оцени канцерогениот потенцијал на дексаметазонот. Тобрамицин ја преминува плацентата и навлегува во феталната циркулација и амнионската течност. Студиите на животни за системската апсорпција во мајката при високи дози на тобрамицин во период на органогенеза се пријавени дека резултираат со ренална токсичност и ототоксичност на фетусот. Други студии со тобрамицин при парентерални дози поголеми од 100 mg/kg/ден (> 400-пати максимална клиничка доза) изведени на зајаци и стаорци, не дадоа докази за предизвикана штета врз плодноста или оштетување на фетусот.

Во студии со животни утврдено е дека кортикостероидите се тератогени. Окуларната администрација на 0.1% препарат на дексаметазон на бремени зајаци резултира со зголемена инциденца на фетални аномалии и ултра-утерина растечка ретардација. Феталната растечка ретардација и зголемена стапка на смртност се забележани кај зајаци при хронична терапија со дексаметазон.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1. Листа на ексципиенси**

Бензалкониум хлорид

Тулоксапол

Динатриум едетат,

Натриум хлорид

Хидроксиетил целулоза

Безводен натриум сулфат

Натриум хидроксид или/и сулфурна киселина (за прилагодување на pH)

Прочистена вода



**6.2. Неесоодветности**

Не се спроведени студии за инкомпатибилност.

**6.3. Рок на траење**

2 години

4 недели после првото отварање.

**6.4. Специјални мерки за чување**

Да не се замрзнува. Шишенцето да се чува исправено.

Да се чува шишенцето цврсто затворено по секоја употреба.

Да се чува вон дофат на деца.

**6.5. Природа и содржина на контејнерот**

Тобрадекс 3 mg/ml + 1 mg/ml капки за око, суспензија е бела до прозирна суспензија, во 5 ml пластично пакување со капаче за навртување.

**6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување**

Нема посебни услови.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Новартис Фарма Сервисис АГ, Претставништво Р.Северна Македонија,  
Бул. Партизански одреди 15А/2-14, Скопје, Р. Северна Македонија

**8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

11-11457/2 од 24.01.2018

**9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јануари 2023 година

**10. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ**

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P)



Handwritten notes in the top left corner, possibly including a date or initials.

Faint, illegible text in the upper right quadrant, possibly a header or introductory paragraph.



Faint, illegible text in the lower middle section, possibly a signature or a short paragraph.

A small line of faint text at the bottom of the page, possibly a footer or a reference.