

Phân loại hệ cơ quan	Phân ứng bất lợi
Rối loạn hệ miễn dịch	phản ứng phản vệ, quá mẫn
Rối loạn hệ thần kinh	chóng mặt, đau đầu
Rối loạn mắt	phù mi mắt, đỏ mi mắt, giãn đồng tử, lờng chảy nước mắt.
Rối loạn tiêu hóa	buồn nôn, khó chịu ở bụng.
Rối loạn ở da và các mô dưới da	thông ban da dạng, ban da, sưng mắt, ngứa

Các phản ứng bất lợi khác được báo cáo từ từng thành phần của thuốc nhỏ mắt Tobradex được liệt kê trong hướng dẫn sử dụng của thuốc nhỏ mắt Maxidex và thuốc nhỏ mắt Tobrex.

#### QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Có thể rửa mắt với nước ấm khi bị quá liều thuốc nhỏ mắt Tobradex.

Đặc điểm của chế phẩm, không thấy độc tính khi nhỏ mắt quá liều thuốc này hoặc khi nuốt nhầm một lượng nhỏ vào đường tiêu hóa.

#### ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm được lý:** phối hợp corticosteroid và kháng sinh - phối hợp corticosteroid và kháng sinh.

**Mã ATC:** S01CA01

#### Cơ chế tác dụng

Corticoid tác dụng để cho thấy có tác dụng chống viêm và được dùng để điều trị nhiễm khuẩn ban đầu trước từ những năm 1950. Các biểu hiện của quá trình viêm như phù nề, lắng đọng fibrin, giãn mao mạch, di căn bạch cầu, lắng đọng mao mạch, lắng đọng collagen, hình thành sẹo, lắng sụn tế bào sợi được ức chế. Corticoid dùng tại chỗ hiệu quả trong các quá trình viêm cấp tính ở kết mạc, củng mạc, giác mạc, mi mắt, màng mắt. Dexamethason là một corticosteroid hiệu lực cao, gấp từ 5 đến 14 lần so với prednisolon và từ 25 đến 75 lần so với cortisolin và hydrocortison. Một yếu tố quan trọng là dexamethason dùng tại chỗ hoạt tan hơn gấp 2.000 lần so với hydrocortison hoặc prednisolon. Cơ chế chính xác của tác dụng chống viêm chưa rõ. Dexamethason ức chế nhiều cytokin gây viêm và gây tác dụng glucocorticoid và mineralocorticoid.

Dexamethason là một corticoid mạnh. Corticoid ức chế phản ứng viêm với nhiều tác nhân khác nhau và những tác nhân này có thể làm chậm quá trình lành vết thương. Do corticoid có thể ức chế cơ chế lành vết thương, chống lại các phản ứng viêm, có thể sử dụng đồng thời kháng sinh khi sử phối hợp này có hiệu quả tiềm ẩn sáng.

Dexamethason là một kháng sinh aminoglycosid mạnh, phổ rộng, diệt vi khuẩn nhanh. Tobramycin tác động trên tế bào vi khuẩn chủ yếu thông qua ức chế sự tổng hợp và lắp ghép polypeptid ở ribosom.

#### Cơ chế kháng thuốc

Sự kháng với tobramycin xảy ra bởi một số cơ chế khác nhau bao gồm: (1) thay đổi của các tiểu đơn vị ribosom trong tế bào vi khuẩn; (2) gây trở ngại với sự vận chuyển tobramycin vào trong tế bào và (3) bất hoạt tobramycin bằng hàng rào enzym adenyl hóa.

phosphoryl hóa và acetyl hóa. Thông tin di truyền để sản xuất các enzym bất hoạt có thể được truyền qua các nhiễm sắc thể hoặc plasmid của vi khuẩn. Có thể xảy ra kháng chéo với các aminoglycosid khác.

#### Điểm xác định độ nhạy cảm với thuốc

Điểm xác định độ nhạy cảm với thuốc và phổ tác dụng in vitro đưa ra dưới đây dựa trên đường sử dụng toàn thân. Những giá trị ngưỡng này có thể không được áp dụng vào việc sử dụng thuốc tại chỗ ở mắt vì nồng độ tại chỗ đạt được cao hơn và cần trạng thái vệ lý hoặc học tại chỗ có thể ảnh hưởng đến tính của thuốc tại vị trí sử dụng. Theo EUCAST (Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm (breakpoint) với tobramycin được xác định như sau:

- Enterobacteriaceae S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L
- Pseudomonas spp. S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L
- Acinetobacter spp. S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L
- Staphylococcus spp. S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L
- Các loài không liên quan S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L

**Hiệu quả lâm sàng trên các chứng gây bệnh cụ thể**
Các thông tin được liệt kê dưới đây chỉ cho phép đưa ra một hướng dẫn tương đối về độ nhạy của vi khuẩn với tobramycin trong chế phẩm này. Các loài vi khuẩn tìm thấy từ các nhiễm khuẩn ngoài của mắt như nhiễm sắc thể trong các viêm kết mạc đều được thể hiện dưới đây.

Tầm suất kháng thuốc có thể khác nhau giữa các vùng miền, thời điểm lấy mẫu và thông tin về lịch kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt là khi điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Khi cần phải vận ý kiến của chuyên gia tư vấn trong trường hợp đã biết tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương nhưng chưa xác định được tác dụng của tobramycin với một số loài nhiễm khuẩn.

#### CÁC LOẠI NHẠY CẢM THÔNG THƯỜNG

Vi khuẩn Gram dương hiệu lực

- Bacillus megaterium
- Bacillus pumilus
- Staphylococcus epidermidis (coagulase dương và âm)
- Staphylococcus haemolyticus (nhạy cảm với methicillin – MSSH)
- Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin – MSSA)

- Staphylococcus epidermidis (coagulase dương và âm)
- Staphylococcus haemolyticus (nhạy cảm với methicillin – MSSH)

- Streptococci (bao gồm các loài beta tan máu nhóm A, một số loài không tan và một số Streptococcus pneumoniae)

Vi khuẩn Gram âm hiệu lực

- Acinetobacter calcoaceticus
- Acinetobacter junii
- Acinetobacter ursingii
- Citrobacter koseri
- Enterobacter aerogenes
- Escherichia coli
- H. aegyptius
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella oxyloca
- Klebsiella pneumoniae
- Morganella morganii
- Moraxella catarrhalis
- Moraxella lacunata
- Moraxella osloensis
- Một số loài Neisseria
- Proteus mirabilis
- Hầu hết các chủng Proteus vulgaris
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia liquifaciens

Hoạt tính kháng khuẩn chống lại các bệnh liên quan khác

- CÁC LOẠI CÓ THỂ CÓ SỰ ĐỀ KHÁNG THUỐC MẮC PHẢI
- Acinetobacter baumannii
- Bacillus cereus
- Bacillus thuringiensis
- Kocuria rhizophila

- Staphylococcus aureus (kháng methicillin-MRSA)
- Staphylococcus haemolyticus (kháng methicillin, MRSH)
- Staphylococcus, các loài coagulase dương tính khác.

**NHỮNG VI SINH VẬT VÓN ĐỀ KHÁNG THUỐC:**
Vi khuẩn Gram dương hiệu lực

- Enterococcus faecalis
- Streptococcus mitis

- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus sanguis
- Chryseobacterium indologenes

Vi khuẩn Gram âm hiệu lực

- Haemophilus influenzae
- Stenotrophomonas maltophilia
- Vi khuẩn kỵ khí

- Propionibacterium acnes

Các nghiên cứu về độ nhạy cảm với khuẩn đã chứng minh rằng trong một số trường hợp, các vi sinh vật đề kháng với gentamicin nhưng vẫn nhạy cảm với tobramycin.

#### Mối quan hệ được đồng học/được lực học

Mối quan hệ được đồng học/được lực học cụ thể của Tobradex chưa được thiết lập. Dexamethason đã chứng minh được đồng học không phụ thuộc liều trong những nghiên cứu đã công bố ở động vật.

Các nghiên cứu in vitro và in vivo đã công bố cho thấy tobramycin có đặc điểm tác dụng kháng sinh kéo dài, ức chế có hiệu quả sự phát triển của vi khuẩn mà dù nồng độ trong huyết thanh thấp. Các nghiên cứu đường dùng toàn thân đã báo cáo nồng độ thuốc tối đa cao hơn khi dùng một lần một ngày so với khi dùng thuốc nhiều lần trong ngày. Tuy nhiên, các bằng chứng liên tại suy lý rằng hiệu quả của việc dùng liều toàn thân một lần một ngày tương đương khi dùng thuốc nhiều lần trong ngày. Tobramycin cho thấy khả năng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ kháng sinh và hiệu quả hơn với sự gia tăng nồng độ kháng sinh cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) hoặc nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC).

#### Dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng

Dữ liệu an toàn được trình bày ở mục Phản ứng bất lợi. Các lâm sàng được thực hiện ở mục Phản ứng bất lợi.

#### Trẻ em

Linh an toàn và hiệu quả của Tobradex ở trẻ em được thiết lập dựa trên các kinh nghiệm rộng rãi trên lâm sàng nhưng dữ liệu còn rất hạn chế.

#### Người cao tuổi

Không quan sát thấy sự khác biệt lâm sàng tổng thể về độ an toàn hoặc hiệu quả giữa các nhóm bệnh nhân cao tuổi và các nhóm bệnh nhân người lớn khác.

#### ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỒNG HỌC

#### Hấp thu

Tobramycin được hấp thu kém qua giác mạc và kết mạc khi dùng tại chỗ ở mắt. Thuốc đạt nồng độ đỉnh là 3 micrograms/ml trong thủy dịch sau 2 giờ, sau đó giảm nhanh sau khi dùng tại chỗ tobramycin 0,3%. Tuy nhiên, Tobradex dùng tại chỗ ở mắt sau 2 phút phân bố 542 ± 425 micrograms/ml tobramycin trong nước mắt của người với nồng độ thuốc vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của hầu hết các chủng phân lập từ bệnh nhân nhiễm mắt.

Nồng độ đỉnh trong thủy dịch sau khi dùng Tobradex đạt được sau khoảng 2 giờ với giá trị trung bình là 32 ng/mL. Tobradex với nồng độ trong huyết tương dưới mức có thể định lượng được.

Nồng độ trong huyết tương của dexamethason được đo được sau khoảng 2 giờ với giá trị trung bình là 32 ng/mL. Tobradex với nồng độ trong huyết tương dưới mức có thể định lượng được.

Nồng độ trong huyết tương của dexamethason dao động từ 70 đến 80% ở bệnh nhân và đối tượng khỏe mạnh.

#### Phân bố

Đối với tobramycin, thể tích phân bố toàn thân là 0,261 L/kg ở người. Tobramycin liên kết với protein huyết tương ít hơn 10%.

Đối với dexamethason, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định sau khi dùng đường tĩnh của dexamethason là 0,58 L/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 77%.

#### Chuyển hóa sinh học

Tobramycin không bị chuyển hóa trong khi dexamethason được chuyển hóa chủ yếu thành 6beta- hydroxydexamethason và một lượng nhỏ khác là 6beta-hydroxy-20- dihydrodexamethason.

#### Thải trừ

Tobramycin được đào thải nhanh và mạnh trong nước tiểu qua sự lọc ở cầu thận, chủ yếu dưới dạng thuốc không đổi. Độ thanh thải toàn thân là 1,43 ± 0,34 ml/phút/kg đối với bệnh nhân có cân nặng bình thường sau khi dùng đường tĩnh mạch và độ thanh thải toàn thân của thuốc giảm tỷ lệ với chức năng thận. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 2 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải toàn thân là 0,125 L/giờ/kg với 2,6% liều được tìm thấy dưới dạng không đổi trong khi 70% dưới dạng chất chuyển hóa. Thời gian bán thải được báo cáo là từ 3 đến 4 giờ nhưng kéo dài hơn một chút ở nam giới. Sự khác nhau này không làm thay đổi độ thanh thải toàn thân nhưng dẫn tới sự khác nhau về thể tích phân bố và trong lượng cơ thể.

#### Được đồng học tuyến tính/không tuyến tính

Sự hấp thu ở mắt hoặc toàn thân theo nồng độ liều tăng dần sau khi dùng tại chỗ ở mắt chưa được đánh giá. Do đó độ tuyến tính của nồng độ về liều dùng tại chỗ ở mắt không thể được xác định. Giá trị C<sub>max</sub> trung bình của dexamethason khi dùng tại chỗ là 0,033% khi dùng tobramycin 0,3% tuy nhiên sự giảm này không thể được so sánh với liều.

**Bệnh nhân suy gan và suy thận**
Được đồng học của tobramycin hoặc dexamethason khi dùng Tobradex chưa được nghiên cứu trên những đối tượng bệnh nhân này.

#### Ảnh hưởng của tuổi đến được đồng học

Không có thay đổi về được đồng học của tobramycin với bệnh nhân cao tuổi so với bệnh nhân người lớn trẻ hơn. Cũng không quan sát thấy mối tương quan giữa tuổi và nồng độ trong huyết tương của dexamethason sau khi dùng đường tĩnh mạch.

#### Trẻ em

Các aminoglycosid bao gồm tobramycin dùng tại mắt đã được sử dụng phổ biến ở trẻ em, trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh để điều trị các nhiễm khuẩn Gram âm nghiêm trọng. Dược lý lâm sàng của tobramycin ở trẻ em đã được mô tả sau khi dùng đường toàn thân. Được đồng học của dexamethason ở trẻ em không khác ở người lớn sau khi dùng đường tĩnh mạch.

#### DỮ LIỆU AN TOÀN PHỤ LẠM SÁNG

Dữ liệu phụ lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt đối với người khi dùng tobramycin hoặc dexamethason tại chỗ ở mắt dựa trên các nghiên cứu về độc tính đối với gen hoặc tình gây ung thư. Các ảnh hưởng trong những nghiên cứu phụ lâm sàng với tobramycin đến sự sinh sản và phát triển chỉ được quan sát thấy ở các nồng độ được xem là đủ vượt quá liều tối đa ở mắt của người cho thấy ít có ý nghĩa đối với việc sử dụng trên lâm sàng với mức liều thấp và trong thời gian ngắn.

#### HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Giữ lọ thuốc thẳng đứng.

#### QUY CÁCH BÓNG GÓI

Hộp 1 lọ đểm giọt DROPTAINER® chứa 5 mL.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** TCOS

**CO SỞ SẢN XUẤT**

**S.A. Alcon - Couvreur N.V.**

Rijksweg 14, 2870 Puurs

**PHIÊN BẢN**

PI\_Tobradex\_suspension\_CDS\_Mar2019\_V1\_UK SmPC

Set2017\_VN Jan2019\_V1.1

443556 VN

