

Rx TOBRADEX®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN**Thành phần hoạt chất:**

Mỗi mL chứa Tobramycin 3mg và Dexamethason 1mg.

Mỗi lọ 5 mL chứa Tobramycin 15 mg và Dexamethasone 5 mg.

Thành phần tá dược:

Benzalkonium clorid (0.1 mg/mL)

Tyloxapol, dinatri edetat, natri clorid, hydroxyethyl cellulose, natri sulfat, sulfuric acid và/hoặc natri hydroxyd (để điều chỉnh pH) và nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nhỏ mắt.

Hỗn dịch vô khuẩn màu trắng đến trắng ngà, pH 5,0 – 6,0, nồng độ thẩm thấu 280 – 340 mOsm/kg.

CHỈ ĐỊNH

Thuốc nhỏ mắt Tobradex được chỉ định cho các tình trạng viêm ở mắt có đáp ứng với steroid mà có chỉ định dùng corticosteroid và khi có nhiễm khuẩn nông ở mắt do vi khuẩn hoặc có nguy cơ nhiễm khuẩn mắt do vi khuẩn.

Các steroid nhỏ mắt được chỉ định trong những tình trạng viêm kết mạc bờ mi và kết mạc nhãn cầu, viêm giác mạc và phần trước nhãn cầu khi chấp nhận nguy cơ vốn có của việc sử dụng steroid trong các viêm kết mạc để nhằm giảm tình trạng viêm và phù nề. Thuốc cũng được chỉ định trong viêm màng bồ đào trước mạn tính và tổn thương giác mạc do hóa chất, tia xạ, bỏng nhiệt hoặc do dị vật.

Việc sử dụng thuốc dạng phối hợp có một thành phần kháng khuẩn được chỉ định khi có nguy cơ cao nhiễm khuẩn nông ở mắt hoặc khi có dự đoán khả năng sẽ có một số lượng lớn vi khuẩn hiện diện ở mắt.

Thành phần kháng khuẩn trong thuốc này có hoạt tính chống các vi khuẩn thông thường gây bệnh ở mắt sau đây:

- Staphylococci, bao gồm *S. aureus* và *S. epidermidis* (coagulase dương tính và coagulase âm tính), bao gồm các chủng kháng penicillin.
- Streptococci, bao gồm một số loài beta tan máu nhóm A, một số loài không gây tan máu, và một số *Streptococcus pneumoniae*.
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*. *Morganella morganii*, hầu hết các chủng *Proteus vulgaris*, *Haemophilus*

influenza và *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, và *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginacola*) và một số loài *Neisseria*.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

- Nhỏ một hoặc hai giọt vào túi kết mạc mỗi 4-6 giờ. Trong 24 đến 48 giờ đầu có thể tăng liều đến một hoặc hai giọt mỗi hai giờ. Tần suất nhỏ thuốc cần được giảm dần khi các triệu chứng lâm sàng được cải thiện. Cần hết sức thận trọng để tránh ngừng điều trị đột ngột.
- Thuốc mỡ tra mắt Tobradex có thể được sử dụng trước khi đi ngủ kết hợp với thuốc nhỏ mắt Tobradex dùng ban ngày. Khi bắt đầu không nên kê đơn quá 20 mL và không nên kê đơn lại mà không có đánh giá thêm như nêu trong phần *Cảnh báo và thận trọng*.

Trẻ em

Tobradex có thể sử dụng ở trẻ em từ 2 tuổi trở lên với liều tương đương với người lớn. Dữ liệu hiện có được miêu tả ở mục Đặc tính dược lực học. Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập và không có dữ liệu sẵn có.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Tobradex chưa được nghiên cứu trên những đối tượng bệnh nhân này. Tuy nhiên, do tobramycin và dexamethason ít được hấp thu toàn thân khi dùng tại mắt, do đó không cần hiệu chỉnh liều.

Cách dùng

- Chỉ dùng để nhỏ mắt.
- Sau khi mở nắp, nếu vòng gắn đảm bảo bị rời ra, cần tháo bỏ nó đi trước khi dùng thuốc.
- Lắc kỹ lọ thuốc trước khi dùng
- Để tránh tạp nhiễm vào đầu nhỏ thuốc và hỗn dịch thuốc, cần thận trọng không được để đầu nhỏ thuốc của lọ thuốc chạm vào mí mắt, vùng xung quanh mắt hoặc các bề mặt khác.
- Nên nhắm mắt nhẹ và ấn vào ống dẫn lệ sau khi nhỏ thuốc. Điều này có thể làm giảm sự hấp thu toàn thân của thuốc qua mắt và giúp giảm tác dụng không mong muốn toàn thân.
- Nếu đang dùng cùng với các thuốc nhỏ mắt khác, các thuốc phải được dùng cách nhau 5 phút. Thuốc mỡ tra mắt cần dùng sau cùng.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt.

Sản phẩm chưa sử dụng hoặc rác thải nên được hủy bỏ theo quy định của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với tobramycin, dexamethason hoặc bất cứ thành phần tá dược nào.
- Viêm giác mạc do Herpes simplex.
- Bệnh đậu bò, thủy đậu và những nhiễm virus khác ở giác mạc hoặc kết mạc.
- Nhiễm khuẩn lao ở mắt gây ra nhưng không giới hạn bởi các trực khuẩn kháng acid như *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, hoặc *Mycobacterium avium*.

- Các bệnh nấm cấu trúc mắt hoặc nhiễm kí sinh trùng không được điều trị.
- Nhiễm trùng có mủ ở mắt không được điều trị.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- Nên nhắm mắt nhẹ sau khi nhỏ mắt và ấn vào ống lệ mũi. Điều này có thể làm giảm sự hấp thu toàn thân của thuốc qua mắt và giúp giảm tác dụng không mong muốn toàn thân.
- Có thể xảy ra hiện tượng mẫn cảm với các aminoglycosid dùng tại chỗ ở một số bệnh nhân. Mức độ nghiêm trọng của các phản ứng dị ứng có thể từ phản ứng tại chỗ đến phản ứng toàn thân như ban đỏ, ngứa, mề đay, phát ban da, sốc phản vệ, phản ứng phản vệ hoặc phản ứng bóng nước. Nếu xảy ra quá mẫn, cần ngừng dùng thuốc.
- Có thể xảy ra mẫn cảm chéo với các aminoglycosid khác, nên xem xét đến khả năng các bệnh nhân mẫn cảm với các aminoglycosid tại chỗ và/ hoặc toàn thân khác cũng có thể mẫn cảm với tobramycin dùng tại chỗ.
- Đã xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm độc tính thần kinh, độc tính trên thính giác và thận trên những bệnh nhân điều trị với aminoglycosid đường toàn thân. Nên thận trọng khi dùng đồng thời thuốc nhỏ mắt Tobradex với các thuốc aminoglycosid toàn thân.
- Cần thận trọng khi kê đơn thuốc nhỏ mắt Tobradex cho những bệnh nhân đã hoặc nghi ngờ mắc bệnh rối loạn thần kinh cơ như nhược cơ hoặc Parkinson. Aminoglycosid có thể làm nặng thêm tình trạng yếu cơ do ảnh hưởng tiềm tàng của thuốc đối với chức năng thần kinh cơ.
- Sử dụng các corticosteroid ở mắt kéo dài có thể dẫn đến tăng nhãn áp và/ hoặc glôcôm, với tổn thương thần kinh thị giác, giảm thị lực và thị trường, và gây đục thủy tinh thể dưới bao sau. Nên theo dõi nhãn áp định kỳ và thường xuyên cho bệnh nhân điều trị corticosteroid ở mắt kéo dài. Điều này đặc biệt quan trọng cho bệnh nhi vì nguy cơ tăng nhãn áp do dùng corticosteroid ở trẻ em có thể cao hơn và xảy ra sớm hơn so với người lớn.
- Nguy cơ tăng nhãn áp do dùng corticosteroid và/ hoặc đục thể thủy tinh tăng lên ở những bệnh nhân dễ nhiễm bệnh (ví dụ: bệnh đái tháo đường)
- Hội chứng Cushing và/hoặc ức chế tuyến thượng thận do có sự hấp thu toàn thân khi dùng tại mắt của dexamethason có thể xảy ra sau khi điều trị tăng cường hoặc liên tục kéo dài ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, bao gồm cả trẻ em và những bệnh nhân được điều trị bằng các chất ức chế CYP3A4 (bao gồm ritonavir và cobicistat) (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc). Trong những trường hợp này, việc điều trị không nên ngừng đột ngột mà nên giảm liều dần dần.
- Corticosteroid có thể làm giảm sức đề kháng và tạo điều kiện nhiễm khuẩn, vi rút hoặc nấm hoặc ký sinh trùng và che lấp các dấu hiệu lâm sàng của bệnh.
- Cần cân nhắc đến khả năng bị nhiễm nấm ở những bệnh nhân bị loét giác mạc kéo dài. Cần ngừng ngay liệu pháp điều trị bằng corticosteroid khi bị nhiễm nấm.
- Sử dụng dài ngày các kháng sinh như tobramycin có thể dẫn đến sự phát triển quá mức các chủng vi sinh vật không nhạy cảm, bao gồm nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, nên bắt đầu điều trị triệu chứng thích hợp.

- Corticosteroid dùng tại chỗ ở mắt có thể làm chậm sự hồi phục vết thương giác mạc. Đã biết việc dùng NSAIDs tại chỗ cũng làm chậm hoặc trì hoãn sự phục hồi vết thương. Sử dụng đồng thời thuốc NSAIDs và steroid tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ đối với vấn đề hồi phục vết thương (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).
- Với những bệnh gây mỏng giác mạc hoặc củng mạc, đã gặp thủng các bộ phận đó sau khi dùng corticosteroid tại chỗ.
- Không khuyến cáo đeo kính áp tròng trong khi đang điều trị viêm mắt hoặc nhiễm khuẩn mắt. Thuốc nhỏ mắt Tobradex có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng và làm đổi màu kính áp tròng mềm. Tránh tiếp xúc với kính áp tròng mềm. Trong trường hợp bệnh nhân được phép đeo kính áp tròng, họ cần được hướng dẫn tháo kính áp tròng trước khi nhỏ thuốc nhỏ mắt Tobradex và đợi ít nhất 15 phút trước khi đeo lại.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Sử dụng đồng thời steroid dùng tại chỗ với thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ đối với vấn đề hồi phục vết thương giác mạc.

Các chất ức chế CYP3A4 bao gồm ritonavir và cobicistat có thể tăng nồng độ thuốc toàn thân dẫn đến tăng nguy cơ suy thượng thận/hội chứng Cushing (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Tránh kết hợp trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn khi dùng corticoid toàn thân, cần theo dõi các tác dụng không mong muốn toàn thân do corticosteroid ở những bệnh nhân này.

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Dữ liệu về việc sử dụng thuốc nhỏ mắt tobramycin hay dexamethason trên phụ nữ mang thai vẫn chưa có hoặc còn hạn chế. Sau khi dùng thuốc đường tĩnh mạch ở phụ nữ có thai, tobramycin đi qua nhau thai vào bào thai. Dự kiến việc phơi nhiễm tử cung với thuốc không gây độc tính trên tai. Việc điều trị corticoid toàn thân kéo dài hoặc lặp lại trong thời kỳ mang thai có liên quan đến nguy cơ gia tăng sự chậm phát triển của thai trong tử cung. Cần quan sát cẩn thận các dấu hiệu của hội chứng suy giảm chức năng tuyến thượng thận ở những trẻ sơ sinh có mẹ dùng liều corticosteroid đều đặn trong khi mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản khi dùng tobramycin và dexamethason đường toàn thân. Những độc tính này được quan sát thấy ở liều được xem là đủ vượt mức liều tối đa được dùng cho mắt của người, cho thấy ít có ý nghĩa đối với việc sử dụng thuốc trên lâm sàng. Tobramycin không gây quái thai ở chuột hoặc thỏ. Sử dụng dexamethason 0,1% tại mắt cũng dẫn đến dị dạng thai nhi ở thỏ (xem mục Dữ liệu an toàn phi lâm sàng).

Không khuyến cáo sử dụng thuốc nhỏ mắt Tobradex trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Tobramycin có bài tiết vào sữa mẹ sau khi dùng đường toàn thân. Chưa có dữ liệu về việc bài tiết vào sữa mẹ của dexamethason. Chưa biết liệu tobramycin và dexamethason có được bài tiết vào sữa mẹ sau khi dùng tại chỗ ở mắt hay không. Lượng tobramycin và dexamethason phát hiện được hoặc xuất hiện trong sữa mẹ có thể không gây ra các ảnh hưởng trên lâm sàng đến trẻ sơ sinh sau khi dùng thuốc tại chỗ ở mắt.

Không loại trừ nguy cơ có thể xảy ra với trẻ bú mẹ. Cần cân nhắc lợi ích của việc bú mẹ của trẻ và lợi ích điều trị cho người mẹ để quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/kiêng dùng thuốc.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu đánh giá về ảnh hưởng của tobramycin trên khả năng sinh sản của tobramycin trên người hoặc động vật. Chỉ có những dữ liệu lâm sàng hạn chế đánh giá ảnh hưởng của dexamethason trên khả năng sinh sản của nam giới hoặc nữ giới. Dexamethason cho thấy không có tác dụng bất lợi trên khả năng sinh sản ở mô hình chuột đã được tiêm hormon chorionic gonadotropin.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Nhìn mờ tạm thời hoặc những rối loạn khác về thị lực có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe hay vận hành máy móc. Nếu bị nhìn mờ sau khi nhỏ mắt, bệnh nhân phải chờ cho tới khi nhìn rõ rồi mới được phép lái xe hoặc vận hành máy móc.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Những phản ứng bất lợi sau đây đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với thuốc nhỏ mắt Tobradex và được phân loại theo quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi
Rối loạn mắt	<i>Ít gặp:</i> tăng nhãn áp, đau mắt, ngứa mắt, khó chịu ở mắt, kích ứng mắt. <i>Hiếm gặp:</i> viêm giác mạc, dị ứng mắt, nhìn mờ, khô mắt, sung huyết mắt
Rối loạn tiêu hóa	<i>Hiếm gặp:</i> thay đổi vị giác

Các phản ứng bất lợi khác được xác định từ việc theo dõi hậu mãi được liệt kê sau đây. Chưa ước tính được tần suất từ những dữ liệu hiện có.

Phân loại hệ cơ quan	Phản 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 mí mắt, đỏ mí mắt, giãn đồng tử, tăng chảy nước mắt
Rối loạn tiêu hóa	buồn nôn, khó chịu ở bụng

Rối loạn ở da và các mô dưới da	hồng ban đa 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.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: phối hợp thuốc chống viêm và kháng sinh - phối hợp corticosteroid và kháng sinh

Mã ATC: S01CA01

Cơ chế tác dụng

Corticoid tại chỗ đã cho thấy có tác dụng chống viêm và được dùng để điều trị nhiễm khuẩn bán phần 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, tăng sinh mao mạch, lắng đọng collagen, hình thành sẹo, tăng sinh 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, mí mắt, móng mắt, trước nhãn cầu cũng như các tình trạng dị ứng ở 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 cortison và hydrocortison. Một yếu tố quan trọng là dexamethason dùng tại chỗ hòa 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 mineralcorticoid.

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 phản vệ của cơ thể chống lại các phản ứng viêm, có thể sử dụng đồng thời kháng sinh khi sự phối hợp này có hiệu quả trên lâm sàng.

Tobramycin 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 các trạng thái vật lý/ hóa học tại chỗ có thể ảnh hưởng

đến hoạt tính của thuốc tại vị trí sử dụng. Theo EUCAST (Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm kháng sinh của Châu Âu), điểm xác định độ nhạy cảm (breakpoint) với tobramycin được xác định như sau:

- 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. $S \leq 1 \text{ mg/L}$, $R > 1 \text{ mg/L}$
- Các loài không liên quan $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 4 \text{ mg/L}$

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 phần ngoài của mắt như quan sát thấy trong các viêm kết mạc đều được thể hiện dưới đây.

Tần suất kháng thuốc có thể khác nhau giữa các vùng miền, thời điểm lấy mẫu và thông tin về tính kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt là khi điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Khi cần phải xin 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 loại nhiễm khuẩn.

CÁC LOÀI NHẠY CẢM THÔNG THƯỜNG

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

- Bacillus megaterium
- Bacillus pumilus
- Corynebacterium macginleyi
- Corynebacterium pseudodiphtheriticum
- Kocuria kristinae
- 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 hiếu khí

- 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*
- 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 LOÀI 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.
- *Serratia marcescens*

NHỮNG VI SINH VẬT VỐN ĐÃ KHÁNG THUỐC

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

- *Enterococcus faecalis*
- *Streptococcus mitis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus sanguis*
- *Chryseobacterium indologenes*

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí

- *Haemophilus influenzae*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Vi khuẩn kỵ khí

- *Propionibacterium acnes*

Các nghiên cứu về độ nhạy cảm với vi 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 dược động học/dược lực học

Mối quan hệ dược động học/dược lực học cụ thể của Tobardex chưa được thiết lập. Dexamethason đã chứng minh dược động 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 hậu kháng sinh kéo dài, ức chế có hiệu quả sự phát triển của vi khuẩn mặc 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 hiện tại gợi ý 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 tổng hợp từ các nghiên cứu dược lực học lâm sàng được trình bày ở mục Phản ứng bất lợi.

Trẻ em

Tính 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 DƯỢC ĐỘNG 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 thường vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của hầu hết các chủng phân lập đề kháng ($MIC > 64$ micrograms/mL).

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.

Tobramycin hấp thu toàn thân thấp sau khi dùng Tobradex với nồng độ trong huyết tương dưới mức có thể định lượng được.

Nồng độ trong huyết tương của dexamethason được quan sát thấy nhưng rất thấp với giá trị nhỏ hơn 1ng/mL sau khi dùng Tobradex.

Sinh khả dụng đường uống 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 tiêm 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 $1,43 \pm 0,34$ 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 dùng 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 trọng lượng cơ thể.

Dược động 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 với liều dùng tại chỗ ở mắt không thể được xác định. Giá trị C_{max} trung bình của dexamethason khi dùng tại chỗ là 0,033% khi dùng tobramycin 0,3% thấp hơn Tobradex với giá trị khoảng 25 ng/mL tuy nhiên sự giảm này không tỉ lệ thuận với liều.

Bệnh nhân suy gan và suy thận

Dược động học của tobramycin hoặc dexamethason khi dùng Tobradex chưa được nghiên cứu trên những đối tượng bệnh nhân này.

Ảnh hưởng của tuổi đến dược động học

Không có thay đổi về dược động 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 dexamethason đường uống.

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. Dược động học của dexamethason ở trẻ em không khác ở người lớn sau khi dùng đường tĩnh mạch.

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Dữ liệu phi 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 liều lặp lại tại chỗ ở mắt, các nghiên cứu về độc tính đối với gen hoặc tính gây ung thư. Các ảnh hưởng trong những nghiên cứu phi 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.

Không dùng sau khi mở nắp lọ lần đầu 28 ngày.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30⁰C. Giữ lọ thuốc thẳng đứng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER[®] chứa 5 mL.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

S.A. Alcon - Couvreur N.V.

Rijksweg 14, 2870 Puurs

Bỉ

PHIÊN BẢN

PI_Tobradex_suspension_CDS Mar2019 & UK SmPC Sep2017_VN Jan2019_V1.1