

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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 gram chứa Tobramycin 3 mg và Dexamethasone 1 mg

Mỗi tuýp 3,5 gram chứa Tobramycin 10,5 mg và Dexamethasone 3,5 mg

Thành phần tá dược:

Chất bảo quản: Chlorobutanol 0,5% (5mg/g)

Dầu khoáng (parafin lỏng) và mỡ petrolatum trắng (parafin trắng mềm).

DẠNG BÀO CHẾ

Mỡ tra mắt.

Thuốc mỡ vô khuẩn, đồng nhất màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

Thuốc mỡ tra mắt Tobradex chứa tobramycin là một kháng sinh và dexamethason là một corticosteroid.

Thuốc mỡ tra 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 bề mặt nhãn cầu 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 một thành phần kháng khuẩn được chỉ định khi có nguy cơ cao nhiễm khuẩn bề mặt nhãn cầu 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 thường gặp 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 LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Tra một lượng nhỏ, khoảng ½ inch (1-1,5 cm) dải thuốc mỡ vào túi kết mạc của mắt cần điều trị 3 đến 4 lần mỗi ngày. Tần suất tra 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 hỗn dịch nhỏ mắt Tobradex dùng ban ngày. Khi bắt đầu không kê đơn quá 8 g và không nên kê đơn lại mà không có đánh giá thêm như nêu trong phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG.

Trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc đã được xác lập ở trẻ trên 1 tuổi dùng thuốc trong 7 ngày để điều trị viêm phần ngoại mắt do vi khuẩn gây ra.

Có thể xem xét khả năng sử dụng thuốc cho các bệnh nhi cần phẫu thuật đục thể thủy tinh.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả của thuốc mỡ tra mắt Tobradex trên bệnh nhân suy gan hay suy thận.

Cách dùng

CHỈ DÙNG ĐỂ TRA MẮT

Để tránh tạp nhiễm vào đầu tuýp thuốc và mỡ, cần thận trọng không được để đầu tuýp thuốc chạm vào mí mắt, vùng xung quanh mắt hoặc các bề mặt khác. Đóng chặt nắp tuýp thuốc khi không sử dụng.

Nếu đang dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các loại thuốc phải được dùng cách nhau ít nhất 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 được sử dụng hoặc rác thải nên được hủy bỏ theo yêu cầu của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với thành phần hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Viêm giác mạc do Herpes simplex
- Bệnh đậu bò, thủy đậu và những nhiễm virus khác ở giác mạc hoặc kết mạc
- Các bệnh do nấm của cấu trúc mắt hoặc nhiễm kí sinh trùng không được điều trị
- Nhiễm khuẩn lao ở mắt.

- Luôn luôn chống chỉ định thuốc mỡ tra mắt Tobradex sau khi mô lấy dị vật giác mạc không có biến chứng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- Nên ấn nhẹ vào ống dẫn lệ và nhắm mắt sau khi nhỏ thuốc. Điều này sẽ giúp giảm sự hấp thu thuốc toàn thân khi dùng thuốc qua đường nhỏ mắt và giảm các tác dụng không mong muốn toàn thân.
- Có thể xảy ra hiện tượng mẫn cảm với các aminoglycoside 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 trong khi sử dụng thuốc, cần ngừng điều trị.
- Có thể xảy ra mẫn cảm chéo với các aminoglycoside khác, nên xem xét đến khả năng các bệnh nhân mẫn cảm với các aminoglycoside 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 độc tính trên thận trên những bệnh nhân điều trị với aminoglycoside đường toàn thân. Nên thận trọng khi dùng đồng thời thuốc mỡ tra mắt Tobradex với các thuốc aminoglycosid toàn thân.
- Cần thận trọng khi kê đơn thuốc mỡ tra mắt Tobradex cho những bệnh nhân đã biết 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 tại chỗ 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 dexamethasone tại mắt 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, nhiễm nấm hoặc vi rút 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 thuốc chống viêm không steroid (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 KỲ CỦA THUỐC**).
- Với những bệnh làm mỏng giác mạc hoặc củng mạc, đã xảy ra trường hợp gây thủng các bộ phận đó sau khi dùng corticosteroid tại chỗ.
- Khuyến cáo không nên dùng kính áp tròng trong quá trình điều trị viêm hoặc nhiễm trùng mắt.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

- Sử dụng đồng thời steroid dùng tại chỗ với thuốc 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 muốn khi dùng corticoid toàn thân, cần theo dõi các tác dụng không mong muốn toàn thân 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 và dexamethasone trên phụ nữ có 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 thai. 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 dexamethasone đường toàn thân. Những độc tính này được quan sát thấy ở liều được xem là đủ vượt quá 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 cho thấy không gây quái thai ở chuột cống hay thỏ. Sử dụng dexamethasone 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 dùng thuốc mỡ tra 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. Không có dữ liệu về việc bài tiết vào sữa mẹ của dexamethasone. Chưa rõ liệu tobramycin hoặc dexamethasone dùng tại chỗ ở mắt có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Lượng tobramycin và dexamethasone có thể không phát hiện được hoặc không có khả năng gây ra các ảnh hưởng trên lâm sàng đối với 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 dùng thuốc.

Khả năng sinh sản

Chưa có đánh giá về ảnh hưởng của tobramycin trên khả năng sinh sản của người hoặc động vật. Chỉ có những dữ liệu lâm sàng hạn chế đánh giá ảnh hưởng của dexamethasone trên khả năng sinh sản của nam giới hoặc nữ giới. Dexamethasone cho thấy không có tác dụng bất lợi trên khả năng sinh sản ở mô hình chuột cống 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 tra mắt, bệnh nhân phải chờ cho tới khi nhìn rõ rồi mới được phép lái xe và vận hành máy móc.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Những phản ứng bất lợi sau đây đã được ghi nhận qua các nghiên cứu lâm sàng với thuốc mỡ tra 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 $<1/1.000$) và 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.

Hệ cơ quan	Các 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.

Hệ cơ quan	Các 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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: phối hợp thuốc chống viêm và thuốc kháng khuẩn, phối hợp corticosteroid và thuốc kháng khuẩn

Mã ATC: S01CA01

Cơ chế tác động

Corticoid tại chỗ đã cho thấy có tác dụng chống viêm và được dùng để điều trị nhiễm khuẩn bán phần trước nhãn cầu 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 và 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, và trước nhãn cầu cũng như các tình trạng dị ứng ở mắt.

Dexamethasone là một trong những corticosteroid mạnh nhất, gấp 5 đến 14 lần so với prednisolone và 25 đến 75 lần so với cortisone and hydrocortisone. Một yếu tố quan trọng là dexamethasone dùng tại chỗ hòa tan hơn gấp 2000 lần so với hydrocortisone hoặc prednisolone. Cơ chế chính xác của tác dụng chống viêm chưa rõ. Dexamethasone ức chế nhiều cytokin gây viêm và gây tác dụng glucocorticoid và mineralcorticoid.

Dexamethasone là một corticoid mạnh. Corticoid ức chế phản ứng viêm với nhiều tác nhân khác nhau và những tác nhân này có thể làm trì hoãn hoặc 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 ức chế này có hiệu quả trên lâm sàng. Tobramycin là một kháng sinh. Tobramycin ức chế sự phát triển của vi khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp protein.

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 sự đề kháng chéo với các aminoglycoside 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 điểm 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. Tương ứng với EUCAST (Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm của Châu Âu), điểm xác định độ nhạy cảm với thuốc được xác định với tobramycin 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 Tobradex. 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.

Tỉ lệ 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 tính và âm tính)
- 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*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Moraxella lacunata*
- *Moraxella osloensis*
- Một vài 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 Tobradex chưa được thiết lập. Dexamethasone 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 của tobramycin đã ghi nhận 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 tích lũy 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 của dexamethasone 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 dexamethasone được quan sát thấy nhưng rất thấp với giá trị nhỏ hơn 1ng/mL sau khi dùng Tobradex.

Sinh khả dụng đường uống của dexamethasone 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 0,26 L/kg ở người. Tobramycin liên kết với protein huyết tương ít hơn 10%.

Đối với dexamethasone, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch của dexamethasone 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 dexamethasone được chuyển hóa chủ yếu thành 6beta-hydroxydexamethasone với một lượng nhỏ khác là 6beta-hydroxy-20- dihydrodexamethasone.

Thải trừ

Tobramycin được đào thải nhanh và mạnh trong nước tiểu qua sự lọc ở cầu thận, và 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 tiêm 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.

Với dexamethasone 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 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.

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 dexamethasone 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 dexamethasone 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 trên 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 dexamethasone sau khi dùng dexamethasone 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 dexamethasone 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 dexamethasone 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 về sự sinh sản và phát triển với tobramycin và dexamethasone 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 liên quan 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 tuýp lần đầu 28 ngày

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở 2°C đến 8°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 tuýp 3,5 gram.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

SA Alcon - Couvreur NV

Rijksweg 14, 2870 Puurs , Bỉ

PHIÊN BẢN

PI_Tobradex_oointment_CDS Mar2019_V1.1