

ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Запалення очей часто виникають після очної хірургії, особливо після хірургічного видалення катаракти в поєднанні з імплантацією внутрішньоочних лінз; можуть бути спричинені інфекцією, потраплянням в око стороннього тіла або очною травмою. Запальні ураження очей та очні інфекції є потенційними причинами виникнення сліпоти. В цілому запальні ураження очей інфекційної та неінфекційної природи відносяться до числа найбільш поширених захворювань ока та придаткового апарату. Обставини, що пов'язані із виникненням очних інфекцій, мають тенденцію відрізнятися у більш економічно розвинених країнах та країнах менш процвітаючого регіону світу.

В Україні запалення очей є причиною 80% випадків тимчасової втрати працездатності, 50 % випадків госпіталізації і в 10-30% випадків є причиною сліпоти. Хворі з запальними захворюваннями очей займають перше місце серед звернень на амбулаторний прийом до окуліста (40,2%). За розрахунками на першому місці по кількості звернень знаходяться кон'юнктивіти – 66,7%, на другому – блефарити – 25,3% (4 млн. звернень в Україні на рік), на третьому місці – кератити – 4,2% звернень. Передбачається, що гострий кон'юнктивіт вражає близько 6 мільйонів людей у США щорічно. Кон'юнктивіти є найпоширенішою патологією серед запальних захворювань ока і становлять близько 30% всієї очної патології. Ця основна форма очної інфекції визначається у 66,7% всіх хворих з запальними захворюваннями очей. Середньорічна захворюваність на увеїт становить 17,5-22 випадки на 100 000 населення. Загальна кількість випадків увеїту серед населення світу залежить від географічного відношення і становить приблизно 38 випадків на 100 000 населення у Франції, 200 випадків на 100 000 у США та 730 випадків на 100 000 в Індії. Бактеріальний кон'юнктивіт вражає людей всіх вікових категорій, але найчастіше виникає у дітей, та щорічно трапляється приблизно у 1 з 8 дітей. Бактеріальна інфекція є поширеною причиною кон'юнктивіту і становить до 50% усіх випадків кон'юнктивіту у дорослих та від 70% до 80% всіх випадків у дітей.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

1. Провели багатоцентрове 15-денне клінічне дослідження з оцінки клінічної ефективності та безпеки очної суспензії тобраміцин/дексаметазон 0,3%/0,05% порівняно з очним розчином азитроміцину 1% при лікуванні гострого блефариту/блефарокон'юнктивіту середнього та важкого ступеня. До дослідження було включено 122 дорослих суб'єкта (у віці не менше 18 років). Висновок: тобраміцин/дексаметазон забезпечує більш швидке та ефективне лікування гострого блефариту в порівнянні з азитроміцином. Початкова терапія комбінацією тобраміцину/дексаметазону забезпечує більш швидке купірування запалення, ніж азитроміцин, при помірному та важкому блефариті/блефарокон'юнктивіті (*Torkildsen GL, Cockrum P, Meier E, Hammonds WM, Silverstein B, Silverstein S. Evaluation of clinical efficacy and safety of tobramycin/dexamethasone ophthalmic suspension 0.3%/0.05% compared to azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of moderate to severe acute blepharitis/blepharconjunctivitis. Curr Med Res Opin. 2011 Jan;27(1):171-8. doi: 10.1185/03007995.2010.539603. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21138337*).

2. Проведено дослідження порівняння місцевого застосування тобраміцину-дексаметазону з дексаметазоном-неоміцином-поліміксином та неоміцином-поліміксином-граміцидином для контролю запалення після операції з видалення катаракти: це було багатоцентрове,

проспективне, тригрупове, рандомізоване паралельне дослідження. 271 пацієнт старше 18 років, які перенесли операцію з видалення катаракти, були рандомізовані у співвідношенні 2:2:1 для отримання тобраміцину 3 мг/мл плюс дексаметазону 1 мг/мл, дексаметазону 1 мг/мл плюс неоміцину сульфат 3500 МО/мл плюс сульфат 6000 МО/мл або неоміцин сульфат 3500 МО/мл плюс сульфат поліміксину В 7500 МО/мл плюс граміцидин 20 мкг/мл. Всі препарати вводили по 1 краплі в опероване око 4 рази на день протягом 21 дня. Висновки. У цьому дослідженні пацієнтів, які перенесли операцію з видалення катаракти, комбінована терапія з тобраміцином/дексаметазоном не поступалася терапії неоміцин-поліміксин-граміцидину і добре переносилася (*Notivol R, Bertin D, Amin D, Whitting A, Kennedy M, Cockrum PC; C-98-64 Study Group. Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycin-polymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. Clin Ther. 2004 Aug;26(8):1274-85. doi: 10.1016/s0149-2918(04)80113-9. PMID: 15476908*).

3. Проведено рандомізоване контрольоване дослідження включало 409 суб'єктів (496 очей) віком від 1 року з персистуючою вродженою непрохідністю носослізної протоки CNLDO на південному заході Китаю та було класифіковано на 3 групи: 96 випадків (123 очі) були групою очних крапель тобраміцин/дексаметазон (група крапель), 88 випадків (104 очі) були групою тобраміцинової/дексаметазонової мазі (група мазі), а 225 випадків (269 очей) були контрольною групою, яка досліджувала фізіологічний розчин (група NS). Суб'єкти – діти від 1 року. Висновки: Зондування в поєднанні з очними краплями тобраміцин/дексаметазон було ефективним і простим у виконанні в клініці, і це може бути кращим вибором для стійкого CNLDO (*Xiang, Qin MMa,b,c; Hu, Dan MBa,b,c; Gao, Xu MDa,b,c,* Tobramycin/dexamethasone eye drops as a better choice for lacrimal duct probing in persistent congenital nasolacrimal duct obstruction: A consort study. Medicine 98(6):p e14188, February 2019. | DOI: 10.1097/MD.0000000000014188*)

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні дані щодо впливу препарату на репродуктивну функцію та застосування препарату у період годування груддю. Дані щодо застосування тобраміцину або дексаметазону вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні засоби
Очна гіпертензія/глаукома (підвищений внутрішньоочний тиск/ постійне або періодичне підвищення внутрішньоочного тиску з наступним розвитком дефектів поля зору, зниженням гостроти зору та ураженням зорового нерва)	Стероїди, зокрема, дексаметазон, можуть викликати підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) у 18-36% пацієнтів, які відповідають на лікування стероїдами, та мають фактори ризику, такі як: глаукома в анамнезі, спадкова схильність до	Пацієнтам, які одержують терапію місцевими кортикостероїдами тривало, необхідно регулярно та багаторазово контролювати внутрішньоочний тиск. Особливо це є важливим для дітей, оскільки ризик виникнення підвищеного внутрішньоочного тиску, спричиненого

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	Тобринекст комбі, мазь очна по 5 г	
	<p>глаукоми, близорукість високого ступеня. За відсутності сімейного анамнеза відкритокутової глаукоми лише у 5% людей, які відповідають на терапію місцевими кортикостероїдами або тривале застосування системних стероїдів, мають значне підвищення ВОТ, тоді як при позитивному сімейному анамнезі стероїд-індуковане підвищення ВОТ має місце у 90% пацієнтів.</p>	<p>кортикостероїдами, може бути більшим у дітей та з'явитися раніше, ніж у дорослих.</p>
<p>Пригнічення функції наднирникових залоз (при тривалому застосуванні у дітей)</p>	<p>Повідомлялося про випадки системного поглинання дексаметазону після застосування очних крапель з кортикостероїдами. Тривале застосування дексаметазону може привести до недостатності наднирників (в т.ч. гострої недостатності наднирникових залоз у стресових ситуаціях зі зниженим рівнем кортизолу у плазмі крові)</p>	<p>Тому особливу увагу слід приділяти, коли ці препарати застосовуються у дітей та підростаючих підлітків, особливо якщо існують фактори, що збільшують поглинання очних крапель. Рекомендується натиснути на ділянку нососльозового отвору та обережно закрити повіки після закапування щонайменше на 1 хвилину. Це знизить системну абсорбцію препарату, введеного в око та зменшить вірогідність виникнення системних побічних ефектів.</p>
<p>Катаракта (захворювання очей, для якого характерне помутніння кришталіка із поступовим погіршенням зору на одному або обох очах)</p>	<p>Розвиток катаракти не обмежується застосуванням лише системних стероїдів. Тривале застосування кортикостероїдів для топічного (офтальмологічного) застосування також може викликати задню субкапсулярну катаракту (переважно у дітей). Ризик їх виникнення більшується також у схильних до цього</p>	<p>При виникненні катаракти Вам необхідно звернутися до лікаря, який призначить необхідну терапію.</p>

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	Тобринекст комбі, мазь очна по 5 г
--------------------------	------------------------------------

	пацієнтів (хворі на цукровий діабет).	
Перфорації та виразки рогівки	Зважаючи на наявність кортикостероїдного компоненту (дексаметазон) у препараті Тобринекст комбі , після тривалого місцевого застосування препарату існує вищий ризик виникнення виразок, ерозій, розм'якшення та перфорацій рогівки при захворюваннях, що супроводжуються стоншенням рогівки та склери (авітаміноз Е, кератоконус, кератит).	Не застосовувати препарат при наявних захворюваннях, що супроводжуються стоншенням рогівки.
Реакції гіперчутливості до компонентів препарату та реакції перехресної підвищеної чутливості до інших аміноглікозидів	У деяких пацієнтів можлива реакція підвищеної чутливості до аміноглікозидів при місцевому застосуванні. Також можлива підвищена чутливість до аміноглікозидів, що застосовуються місцево. Тяжкість реакцій підвищеної чутливості може варіюватися від місцевих ефектів до генералізованих реакцій, таких як еритема, свербіж, кропив'янка, шкірні висипи, анафілаксія, анафілактоїдні реакції або бульозні реакції.	При появі будь-яких реакцій підвищеної чутливості, негайно припиніть прийом препарату і зверніться до лікаря для проведення відповідного лікування. Не застосовувати препарат при наявній гіперчутливості до всіх аміноглікозидних антибіотиків (канаміцин, амікацин, нетилміцин, гентаміцин, неоміцин та ін.) через ризик розвитку перехресної алергії.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Активізація опортуністичної інфекції і маскуванню ознак інфекції (інфекції, викликані мікроорганізмами, які зазвичай не здатні	Тривале застосування антибіотиків, таких як тобраміцин, може спричинити надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. Можливий розвиток вторинних інфекцій після застосування комбінацій, що містять кортикостероїди та

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	Тобринекст комбі, мазь очна по 5 г
--------------------------	------------------------------------

спричинити хворобу у людини із здоровою імунною системою, але можуть розвиватися при ослабленні імунітету)	антимікробні речовини. Грибкові інфекції рогівки особливо активно розвиваються при тривалому застосуванні стероїдів. Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до бактеріальної, грибкової, вірусної або паразитарної інфекцій та завадити виявленню таких інфекцій і маскувати клінічні ознаки інфекції. У разі виникнення таких інфекцій терапію кортикостероїдами слід припинити та розпочати відповідну терапію.
Уповільнення загоєння ран	Очна мазь, що містить дексаметазон, може перешкоджати загоєнню ран ендотелію рогівки. Одночасне призначення стероїдів для місцевого застосування та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) для місцевого застосування може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран рогівки, тому такої комбінації слід уникати.
Нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність (небажаний, токсичний вплив ліків, який призводить до пошкодження клітин нервової системи, внутрішнього вуха та інших частин слухового або вестибулярного аналізатора, нирок)	Парентеральне застосування аміноглікозидів, до яких відноситься тобраміцин, пов'язане із виникненням нейро-, нефро- та ототоксичності. Дослідження на тваринах при системному застосуванні вагітним тваринам великих доз тобраміцину під час органогенезу виявили ниркову токсичність та ототоксичність у плода. Необхідно з обережністю приймати препарат пацієнтам із відомою або підозрюваною нирковою дисфункцією, слуховою або вестибулярною дисфункцією, постійно моніторити рівні тобраміцину в сироватці крові. Пацієнти повинні обговорювати будь-які ознаки ототоксичності (такі як запаморочення, порушення координації рухів, дезорієнтація, шум у вухах, неповна втрата слуху) з лікарем, а також повинна виконуватися перевірка гостроти слуху. Слід уникати супутнього застосування інших системних пероральних засобів або лікарських засобів для місцевого застосування, які мають токсичний (шкідливий) вплив на нервову систему, органи слуху або нирки, оскільки це може призвести до сумарної токсичності.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Вплив на репродуктивну функцію	Дослідження з метою оцінки впливу тобраміцину та дексаметазону на репродуктивну функцію людини або тварин, не проводилися. Клінічні дані для оцінки впливу дексаметазону на чоловічу або жіночу репродуктивну функцію обмежені.

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	Тобринекст комбі, мазь очна по 5 г
--------------------------	------------------------------------

<p>Застосування під час вагітності та у період годування груддю</p>	<p>Невідомо, чи потрапляє тобраміцин та дексаметазон у грудне молоко при місцевому офтальмологічному застосуванні. Дані щодо застосування тобраміцину або дексаметазону вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Не рекомендується застосовування препарату Тобринекст комбі під час вагітності.</p> <p>Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування з огляду на користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки.</p> <p>Тобраміцин проникає крізь плаценту у кровообіг плода та навколоплідні води. Дослідження на тваринах при системному застосуванні вагітним тваринам великих доз тобраміцину під час органогенезу виявили ниркову токсичність та ототоксичність плода. Інші дослідження, які були проведені на щурах та кролях із застосуванням тобраміцину у дозах понад 100 мг/кг/добу при парентеральному введенні (більше ніж у 400 разів за максимальну клінічну дозу), не виявили жодних випадків порушення фертильності або шкідливого впливу на плід.</p> <p>Було встановлено, що під час досліджень на тваринах кортикостероїди мали тератогенний вплив. Застосування в око 0,1 % дексаметазону вагітним кролям призвело до збільшення випадків порушення розвитку плода та затримки внутрішньоутробного розвитку. Затримка розвитку плода та збільшення випадків смертності спостерігалися у щурів при тривалій терапії дексаметазоном.</p> <p>Тобринекст комбі слід застосовувати під час вагітності тільки тоді, тільки якщо потенційна користь від застосування препарату перевищуватиме потенційний ризик для плода.</p>
---	--

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкції для медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи в післяреєстраційному періоді).

Не застосовано. Жодних післяреєстраційних досліджень не планується.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	2018	Важливі ідентифіковані ризики 1. Очна гіпертензія/глаукома 2. Пригнічення функції наднирникових залоз (при тривалому застосуванні у дітей) 3. Катаракта 4. Перфорації та виразки рогівки	-

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ		Тобринекст комбі, мазь очна по 5 г	
		<p>5. Реакції гіперчутливості до компонентів препарату та реакції перехресної підвищеної чутливості до інших аміноглікозидів</p> <p>Важливі потенційні ризики</p> <p>6. Активація опортуністичної інфекції і маскування ознак інфекції</p> <p>7. Уповільнення загоєння ран</p> <p>8. Нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність</p> <p>Відсутня інформація</p> <p>9. Вплив на репродуктивну функцію</p> <p>10. Застосування під час вагітності та у період годування груддю</p>	
1.0	19.01.2024	<p>Важливі ідентифіковані ризики</p> <p>1. Очна гіпертензія/глаукома</p> <p>2. Пригнічення функції наднирникових залоз (при тривалому застосуванні у дітей)</p> <p>3. Катаракта</p> <p>4. Перфорації та виразки рогівки</p> <p>5. Реакції гіперчутливості до компонентів препарату та реакції перехресної підвищеної чутливості до інших аміноглікозидів</p> <p>Важливі потенційні ризики</p> <p>6. Активація опортуністичної інфекції і маскування ознак інфекції</p> <p>7. Уповільнення загоєння ран</p> <p>8. Нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність</p> <p>Відсутня інформація</p> <p>9. Вплив на репродуктивну функцію</p> <p>10. Застосування під час вагітності та у період годування груддю</p>	<p>За звітний період була зміна лікарського засобу ТОБРИНЕКСТ КОМБІ, мазь очна по 5 г мазі у тубі з алюмінієвої фольги з канюлею та пластмасовою кришечкою, що нагвинчується; по 1 тубі у картонній коробці, і як наслідок, відбулись зміни в інструкції для медичного застосування (Наказ МОЗ № 905 від 11.05.2021).</p>
1.1	29.04.2024	<p>Важливі ідентифіковані ризики</p> <p>1. Очна гіпертензія/глаукома</p> <p>2. Пригнічення функції наднирникових залоз (при тривалому застосуванні у дітей)</p> <p>3. Катаракта</p> <p>4. Перфорації та виразки рогівки</p> <p>5. Реакції гіперчутливості до компонентів препарату та реакції перехресної підвищеної чутливості до інших аміноглікозидів</p> <p>Важливі потенційні ризики</p> <p>6. Активація опортуністичної інфекції і маскування ознак інфекції</p> <p>7. Уповільнення загоєння ран</p> <p>8. Нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність</p> <p>Відсутня інформація</p> <p>9. Вплив на репродуктивну функцію</p> <p>10. Застосування під час вагітності та у період годування груддю</p>	-