

Состав

действующие вещества: тобрамицин, дексаметазон;

1 г мази содержит тобрамицина 3 мг и дексаметазона 1 мг;

вспомогательные вещества: хлорбутанол безводный, масло минеральное, парафин белый мягкий.

Лекарственная форма

Мазь глазная.

Основные физико-химические свойства: однородная мазь от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовоспалительные и противомикробные средства в комбинации.
Кортикостероиды и противомикробные средства в комбинации. Код АТХ S01C A01.

Фармакодинамика

Дексаметазон

Эффективность кортикостероидов для лечения воспалительных состояний глаза хорошо известна. Кортикостероиды достигают своей противовоспалительного действия путем подавления адгезии молекул в эндотелиальных клетках сосудов, циклооксигеназы I или II, и выделение цитокинов. В результате этого уменьшается образование медиаторов воспаления и угнетается адгезия циркулирующих лейкоцитов к сосудистому эндотелию, что предотвращает их проникновение в воспаленные ткани глаза. Дексаметазон оказывает выраженное противовоспалительное действие с уменьшенной минералокортикоидной активностью по сравнению с некоторыми другими стероидами и является одним из самых сильнодействующих противовоспалительных средств.

Тобрамицин

Тобрамицин - высокоактивный быстродействующий бактерицидный антибиотик группы аминогликозидов, что противодействует как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Его механизм действия связан с

угнетением комплекса полипептидов и синтеза в рибосомах бактериальных клеток.

В общем действие тобрамицину описана in vitro путем определения минимальной угнетающей концентрации (МПК), что определяет активность антибиотика против каждого вида бактерий. Поскольку МПК тобрамицина очень низкая против большинства глазных патогенных организмов, то он считается антибиотиком широкого спектра действия. Были определены критические значения МПК, определяющие чувствительность или резистентность бактериальной культуры к определенному антибиотику. Существующее критическое значение МПК для тобрамицина относительно отдельных видов бактерий учитывает чувствительность видов, а также максимальную концентрацию и фармакокинетические значения зависимости время / концентрация, измеренные в сыворотке крови после перорального применения. Определение этих критических значений, разделяет микроорганизмы на чувствительные и резистентные, использовались для определения клинической эффективности антибиотиков, которые применялись системно. Однако при местном применении антибиотика в высоких концентрациях непосредственно на место инфекции определение критических значений не проводилось. Большинство микроорганизмов, которые можно было бы классифицировать как стойкие путем определения критических значений при системном применении, на самом деле хорошо реагируют на местное лечение. С целью профилактики является возможность приостановить развитие таких микроорганизмов, вызывающих инфекцию.

Во время клинических исследований раствор тобрамицина, что применялся местно, оказался эффективным против многих существующих штаммов патогенных для глаз микроорганизмов у пациентов, принимавших участие в исследованиях. Считается, что некоторые из этих патогенных для глаз микроорганизмов устойчивы, основываясь на определении критических значений при системном применении. Во время клинических исследований было показано, что тобрамицин эффективен для лечения поверхностных инфекций глаза, вызванных нижеприведенными патогенными микроорганизмами.

Грамположительные бактерии:

Staphylococcus aureus (чувствительные к метицилину или резистентные *)

Staphylococcus epidermidis (чувствительные к метицилину или резистентные *)

Другие коагулазо-негативные виды *Staphylococcus*

Streptococcus pneumoniae (чувствительные к пеницилину или резистентные *)

Другие виды *Streptococcus*.

* Фенотип резистентности бета-лактамов (то есть метициллину, пенициллину) не связан с фенотипом резистентности аминогликозидов, и оба не связанные с вирулентностью и фенотипами патогенных организмов. Выявлено, что многие стафилококков, устойчивых к метициллину, устойчивы к тобрамицину (и в других аминогликозидных антибиотиков). Однако эти стойкие стафилококковые культуры (как определено критическими значениями МПК) обычно хорошо реагируют на лечение тобрамицином, применяемый местно.

Грамотрицательные бактерии:

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella spp.

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens.

Исследование чувствительности бактерий продемонстрировали, что в некоторых случаях микроорганизмы, устойчивые к гентамицину, остаются чувствительными к тобрамицину. У значительной части микрофлоры резистентность к тобрамицину еще не развилась, однако бактериальная резистентность может развиться при длительном применении.

Возможно возникновение перекрестной чувствительности к другим антибиотикам группы аминогликозидов; в случае возникновения повышенной чувствительности при применении препарата следует прекратить его применение и провести соответствующее лечение.

Фармакокинетика

Дексаметазон

Клинические фармакокинетические исследования глазной мази ТОБРАДЕКС® не проводились. Однако исследования, проведенные с глазными каплями ТОБРАДЕКС®, показали, что системное воздействие дексаметазона после местного офтальмологического применения низкий. Уровни пиковых концентраций в плазме крови колеблются от 220 до 888 пг/мл (в среднем 555 ± 217 пг/мл) после закапывания одной капли препарата ТОБРАДЕКС® в каждый глаз 4 раза в сутки последовательно в течение двух дней.

Дексаметазон выводится из организма путем метаболизма. Примерно 60% дозы выделяется с мочой в виде 6-β-гидроксидексаметазону. Неизмененный дексаметазон в моче не обнаружен. Период полувыведения относительно короткий - 3-4 часа. Дексаметазон примерно на 77-84% связывается с альбумином сыворотки крови. Клиренс колеблется от 0,111 до 0,225 л/ч/кг и объем распределения колеблется от 0,576 до 1,15 л/кг. Биодоступность при пероральном применении составляет примерно 70%.

Тобрамицин

Клинические фармакокинетические исследования глазной мази ТОБРАДЕКС® не проводились. Однако исследования, проведенные с глазными каплями ТОБРАДЕКС®, показали, что системное воздействие тобрамицина после местного офтальмологического применения низкий. Уровни концентрации тобрамицина в плазме крови не поддавались количественному определению у 9 из 12 пациентов, применявших глазные капли ТОБРАДЕКС® по одной капле в каждый глаз четыре раза в сутки последовательно в течение двух дней. Наибольший измеряемый уровень составлял 0,25 мкг/мл, что в 8 раз ниже, чем концентрация 2 мкг/мл, которая, как известно, находится ниже границы риска возникновения нефротоксичности.

Тобрамицин активно и экстенсивно выводится с мочой путем клубочковой фильтрации главным образом в неизмененном виде. Период полувыведения составляет примерно 2:00 с клиренсом 0,04 л/ч/кг и объемом распределения 0,26 л/кг. Связывание белка плазмы с тобрамицином незначительно - менее 10%. Биодоступность при пероральном применении тобрамицину низкая (<1%).

Доклинические данные по безопасности

Данные по безопасности

Данные по системной токсичности активных веществ хорошо изученными. Системное воздействие тобрамицина при токсических дозах, намного превышающих дозу при местном применении в глаз, может быть связан с нефротоксичности и ототоксичности. Системное воздействие дексаметазона

может быть связан с эффектами, имеющими отношение к ГКС дисбаланса. Исследования токсичности повторных доз глазных капель ТОБРАДЕКС® у кроликов обнаружили системные эффекты, связанные с кортикостероидами, но даже в дозах, существенно превышающих дозу для человека, это проявление имеет незначительную клиническую релевантность. При применении ТОБРАДЕКСа® в рекомендованных дозах возникновения этих эффектов маловероятно.

Мутагенность

Исследования *in vitro* и *in vivo* каждой из действующих веществ мутагенного действия не обнаружили.

Тератогенность

Тобрамицин проникает через плаценту в кровоток плода и околоплодные воды. Исследования на животных при системном применении беременным животным больших доз тобрамицину во время органогенеза обнаружили почечную токсичность и ототоксичность плода. Другие исследования, проведенные на крысах и кроликах с применением тобрамицину в дозах более 100 мг/кг/день при парентеральном введении (> 400 раз максимальной клинической дозу), не выявили никаких случаев нарушения фертильности или вредного влияния на плод.

Было установлено, что во время исследований на животных кортикостероиды должны оказывать тератогенное влияние. Применение в глаза 0,1% дексаметазона беременным кроликам привело к увеличению случаев нарушения развития плода и задержки внутриутробного развития. Задержка развития плода и увеличение случаев смертности наблюдались у крыс при длительной терапии дексаметазоном.

ТОБРАДЕКС® следует применять во время беременности, только если потенциальная польза от применения препарата будет превышать потенциальный риск для плода.

Не проводилось каких-либо исследований для оценки канцерогенного действия ТОБРАДЕКСа®.

Показания

Воспаление глаз у пациентов, чувствительных к стероидам, при которых показано применение кортикостероидов и существует поверхностная бактериальная инфекция или риск развития бактериальной инфекции глаза. Эти

воспалительные процессы могут возникнуть после хирургического вмешательства (удаление катаракты) или могут быть вызваны инфекцией, попаданием в глаз инородного тела или глазной травмой.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту препарата.
- Повышенная чувствительность к аминогликозидам.
- Кератит, вызванный вирусом herpes simplex.
- Коревья оспа, ветряная оспа и другие вирусные инфекции роговицы и конъюнктивы.
- Грибковые заболевания структур глаза или нелеченых паразитарные инфекции глаза.
- Микобактериальные инфекции глаза.
- Инфекции или травмы, ограничены поверхностным эпителием роговицы.
- ТОБРАДЕКС® не следует применять после удаления без осложнений инородного тела из роговицы глаза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Одновременное назначение стероидов для местного применения и НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) для местного применения может увеличить риск возникновения осложнений при заживлении ран роговицы. Сопутствующее и/или последовательное применение антибиотиков группы аминогликозидов (таких как тобрамицин) и других системных пероральных или лекарственных средств для местного применения, которые имеют токсический (вредное) воздействие на нервную систему, органы слуха или почки, может привести к аддитивной токсичности, поэтому, если это возможно, следует избегать такого применения.

У пациентов, получавших ритонавир, концентрация дексаметазона в плазме может повыситься (см. раздел «Особенности применения»).

Если местно применяется более одного офтальмологического средства, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Глазные мази следует применять в последнюю очередь.

Ингибиторы СYP3A4 (включая ритонавир и кобицистат) могут уменьшить клиренс дексаметазона, что приведет к более тяжелым побочным явлениям и угнетение функции коры надпочечников синдрома Кушинга. Такого сочетания

следует избегать, если польза не превышает повышенный риск системных побочных эффектов ГКС, и в этом случае следует контролировать системные побочные эффекты ГКС у пациентов.

Особенности применения

Только для офтальмологического применения.

- У некоторых пациентов возможна повышенная чувствительность к аминогликозидам, применяемые местно. Тяжесть реакций гиперчувствительности может варьироваться от локальных эффектов до генерализованных реакций, таких как эритема, зуд, крапивница, кожная сыпь, анафилаксия, анафилактоидные реакции или буллезные реакции. В случае возникновения реакции повышенной чувствительности следует прекратить применение препарата.
- Возможно возникновение перекрестной повышенной чувствительности к другим аминогликозидам. Следует рассмотреть вероятность того, что пациенты с повышенной чувствительностью к тобрамицину при местном применении могут также быть чувствительными и к другим аминогликозидам, которые назначаются местно или системно. Сообщалось о серьезных побочных реакциях, включая нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность, у пациентов, получавших системную терапию аминогликозидами. При одновременном применении с системными аминогликозидами следует быть осторожным.
- Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата тобрадекс пациентам с известными подозрениями на нервно-мышечные расстройства, такие как миастения или болезнь Паркинсона. Аминогликозиды могут усилить слабость мышц через потенциальное влияние на нервно-мышечную функцию.
- Длительное лечение кортикостероидами для местного офтальмологического применения может привести к глазной гипертензии и/или глаукомы с повреждением зрительного нерва, ухудшением остроты зрения и поля зрения, а также к образованию субкапсулярной катаракты задней камеры глаза. У пациентов, которым терапию кортикостероидами применяют в глаза продолжалось, необходимо регулярно и многократно контролировать внутриглазное давление. Особенно это важно для детей от 6 лет, поскольку риск возникновения повышенного внутриглазного давления, вызванного кортикостероидами, может быть больше у детей и появиться раньше, чем у взрослых.
- Риск возникновения повышенного внутриглазного давления, вызванного кортикостероидами и/или риск образования катаракты, обусловленной

применением кортикостероидов, увеличивается у предрасположенных пациентов (например, у больных сахарным диабетом).

- При системном и местном применении кортикостероидов возможны расстройства зрения. Если пациент имеет такие симптомы, как нечеткость зрения или другие нарушения зрения, его следует направить к офтальмологу для оценки возможных причин, которые включают катаракту, глаукому или такие редкие болезни, как центральная серозная хориоретинопатия, которые наблюдались после применения системных и местных кортикостероидов.
- Синдром Кушинга и/или угнетение функции надпочечников, связанные с системной абсорбцией офтальмологического дексаметазона, могут появиться после интенсивной или длительной непрерывной терапии у предрасположенных пациентов, включая детей и пациентов, получавших ингибиторы СУРЗА4 (включая ритонавир и кобицистат). В этих случаях лечение следует прекращать постепенно.
- ГКС могут уменьшать резистентность к бактериальной, вирусной, грибковой или паразитарной инфекции и помешать выявлению таких инфекций, маскируя клинические признаки инфекции.
- При стойком образовании язв роговицы следует учитывать возможность грибковой инфекции. В случае возникновения грибковой инфекции терапию кортикостероидами следует прекратить.
- Длительное применение антибиотиков, таких как тобрамицин, может вызвать чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов, включая грибы. При возникновении суперинфекции необходимо начать соответствующую терапию.
- Кортикостероиды для офтальмологического применения могут замедлять заживление ран роговицы. Также известно, что НПВП для местного применения замедляют или задерживают заживление ран. Одновременное назначение НПВП для местного применения и стероидов для местного применения может увеличить риск возникновения осложнений при заживлении ран (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- При наличии заболеваний, приводящих к истончению роговицы или склеры, местное применение стероидов может привести перфорацию.
- Не рекомендуется носить контактные линзы во время лечения воспаления или инфекции глаза.
- Лекарственное средство можно применять детям в возрасте от 2 лет.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

ТОБРАДЕКС®, мазь глазная, не имеет или имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Временное помутнение зрения или другие нарушения зрения могут влиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Если нечеткость зрения возникает во время применения, пациенту необходимо подождать, пока зрение, прежде чем управлять автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Репродуктивная функция

Исследования, целью которых была оценка эффекта тобрамицину и дексаметазона в организм человека или животных, не проводились. Клинические данные для оценки эффекта дексаметазона в мужскую или женскую репродуктивную функцию ограничены. При применении дексаметазона у крыс, сенсibilизированных к хорионического гонадотропина, не было отмечено побочных эффектов со стороны репродуктивной системы.

Беременность

Данные по применению тобрамицину или дексаметазона беременным женщинам отсутствуют или их количество ограничено. После введения беременным женщинам тобрамицин проникает через плаценту плода. При воздействии *in utero* тобрамицин не вызывает ототоксичность. Длительное или повторное применение кортикостероидов во время беременности ассоциируется с повышенным риском задержки внутриутробного развития. Следует внимательно следить за появлением признаков гипoadrenalизму у младенцев, чьи матери получали большие дозы кортикостероидов во время беременности. Исследования на животных репродуктивной токсичности после местного применения дексаметазона и системного применения дексаметазона и тобрамицина.

Не рекомендуется применение препарата ТОБРАДЕКС® во время беременности.

Кормление грудью

После системного применения тобрамицин попадает в грудное молоко. Данные по попаданию дексаметазона в грудное молоко отсутствуют. Неизвестно, попадает тобрамицин и дексаметазон в грудное молоко при местном офтальмологическом применении. Маловероятно, что после местного применения лекарственного средства тобрамицин и дексаметазон будут проявляться в грудном молоке или будут вызывать клинические эффекты у новорожденных. Нельзя исключать риска для ребенка, которого кормят грудью.

Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращения/удержание от лечения с учетом пользы от кормления грудью для ребенка и пользы от терапии для женщины.

Поскольку многие лекарственные средства попадают в грудное молоко, следует рассмотреть возможность временного прекращения кормления грудью на время применения ТОБРАДЕКСа®.

Способ применения и дозы

Для офтальмологического применения.

Применение взрослым, включая пациентов пожилого возраста, детям в возрасте от 12 до 18 лет.

Небольшое количество мази (полоска длиной примерно 1,5 см) следует вводить в конъюнктивальный мешок (-ки) пораженного глаза (глаз) до 3 или 4 раз в сутки. Частоту применения препарата следует постепенно уменьшать при улучшении клинических признаков. Следует быть внимательным и не прекращать терапию преждевременно.

Глазную мазь можно использовать на ночь в сочетании с применением глазных капель ТОБРАДЕКС® течение дня.

После применения мази рекомендуется осторожно закрыть веки. Это снижает системную абсорбцию препарата, введенного в глаза, что уменьшает вероятность возникновения системных побочных эффектов.

Рекомендуется постоянно контролировать внутриглазное давление.

Применение детям.

Полученные данные подтверждают безопасность и эффективность применения лекарственного средства детям от 2 лет, которым применяли препарат в течение 7 дней для лечения поверхностных воспалений глаза бактериального происхождения.

Возможно применение детям, которым необходимо провести хирургическое вмешательство по удалению катаракты.

Применение при нарушениях функции печени и почек

ТОБРАДЕКС® не исследовали для этой категории пациентов. Однако из-за низкой системной абсорбции тобрамицина и дексаметазона после местного применения препарата необходимости в коррекции дозы нет.

Способ применения

Чтобы предупредить загрязнение наконечника и содержания тубы, необходимо соблюдать осторожность и не касаться века или других поверхностей наконечником тубы.

Держать тубу плотно закрытой.

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

Полученные данные подтверждают безопасность и эффективность применения лекарственного средства детям в возрасте от 2 лет.

ТОБРАДЕКС® можно применять детям в возрасте от 2 лет.

Передозировка

Учитывая характеристики данного препарата, предназначенного для местного применения, не ожидается каких-либо токсического эффекта как при его применении в офтальмологии в рекомендованных дозах, так и при случайном проглатывании содержания тубы. В случае передозировки препаратом ТОБРАДЕКС® при местном применении вымыть излишек препарата из глаза (глаз) теплой водой.

Возможны клинические признаки и симптомы передозировки препаратом (точечный кератит, эритема, повышенное слезотечение, отек и зуд век) могут быть подобными побочным эффектам, которые наблюдались у некоторых пациентов.

Побочные реакции

При проведении клинических исследований наиболее частыми побочными реакциями были боль в глазах, повышенное внутриглазное давление, раздражение глаз и зуд глаз, которые возникали в менее чем 1% пациентов.

При проведении клинических исследований с глазной мазью ТОБРАДЕКС® было получено сообщение о нижеприведенные следующие побочные реакции, которые оценивались по следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - <1/10$); редкие ($\geq 1/1000 - <1/100$); единичные ($\geq 10\ 000 - <1/1\ 000$) единичные ($<1/10\ 000$). В рамках каждой группы побочные эффекты представлены в порядке убывания их степени тяжести.

Таблица 1

Классы систем органов	Побочные реакции [соответствующий срок MedDRA (v.15.1)]
Со стороны органов зрения	<p><i>Нечасто:</i> повышение внутриглазного давления, боль в глазах, зуд глаз, дискомфорт в глазах, раздражение глаз.</p> <p><i>Редко:</i> кератит, аллергия глаз, затуманивание зрения, сухость глаз, гиперемия глаз.</p>
Со стороны желудочно-кишечного тракта	<p><i>Редко:</i> дисгевзия.</p>

По результатам постмаркетинговых исследований были обнаружены нижеприведенные побочные реакции.

На основании представленных данных невозможно рассчитать частоту их возникновения.

Таблица 2

Классы систем органов	Побочные реакции [соответствующий срок MedDRA (v.15.1)]
Со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность, анафилактические реакции
Со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль
Со стороны органов зрения	Отек век, эритема век, мидриаз, повышенное слезотечение, язвенный кератит, помутнение зрения
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, дискомфорт в желудке
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь, отек лица, зуд, мультиформная эритема
Со стороны эндокринной системы	Синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников

Описание некоторых побочных реакций

Длительное применение кортикостероидов местно в глаз может привести к повышению внутриглазного давления с последующим повреждением зрительного нерва, ухудшением остроты зрения и нарушением поля зрения, а также к образованию задней субкапсулярной катаракты и замедления заживления ран (см. Раздел «Особенности применения»).

Поскольку препарат содержит ГКС, то при наличии заболеваний, приводящих к истончению роговицы или склеры, повышается риск перфорации особенно после длительного применения (см. Раздел «Особенности применения»).

Возможно развитие вторичных инфекций после применения комбинаций, содержащие кортикостероиды и антимикробные вещества. Грибковые инфекции роговицы особенно активно развиваются при длительном применении стероидов (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов, которым проводили системную терапию с применением тобрамицину, возникали серьезные побочные реакции, включая нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность.

Некоторые побочные реакции, такие как абразия роговицы, ухудшение зрения, отек конъюнктивы, нарушения со стороны век, выделения из глаз, зуд век, крапивница, дерматит, мадароз, лейкодермы, сухость кожи наблюдались во время терапии тобрамицином.

Побочные реакции, такие как кератоконъюнктивит, окраска роговицы, фотофобия, образование чешуек по краям век, снижение остроты зрения, эрозия роговицы, птоз век наблюдались во время терапии дексаметазоном.

У некоторых пациентов возможна реакция повышенной чувствительности к аминогликозидам при местном применении (см. Раздел «Особенности применения»).

Срок годности

2 года. Срок хранения после вскрытия тубы - 1 месяц.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

Храните в местах, недоступных для детей. Держите тубу плотно закрытой.

Упаковка

По 3,5 г в тубе; по 1 тубе в коробке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Алкон-Куврьор/Alcon-Couvreur.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Рийксвег 14 В-2870 Пуурс, Бельгия/Rijksweg 14 В-2870 Puurs, Belgium.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).