Состав

действующие вещества: тобрамицин, дексаметазон;

1 мл суспензии содержит тобрамицину 3 мг и дексаметазона 1 мг;

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия эдетат, натрия хлорид, натрия сульфат безводный, тилоксапол, гидроксиэтилцеллюлоза, кислота серная и/или натрия гидроксид, вода очищенная.

Лекарственная форма

Капли глазные.

Основные физико-химические свойства: суспензия белого или 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 своего 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 - это 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 тобрамицина описана *in vitro* путем определения минимальной угнетающей концентрации (МПК), что определяет активность антибиотика по каждому виду 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 используется. 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, проявил эффективность против многих существующих штаммов патогенных для глаз организмов у пациентов, принимавших участие в исследованиях. Считается, что некоторые из этих патогенных для глаз организмов являются устойчивыми, 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 метициллину или резистентные *)

Staphylococcus epidermidis (чувствительные к метициллину или резистентные *)

Другие коагулазо-негативные виды *Staphylococcus*

Streptococcus pneumoniae (чувствительные к пенициллину или резистентные *)

Другие виды *Streptococcus*

* Фенотип резистентности бета-лактамов (то есть, метициллину; пенициллина) 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 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 аминогликозидных антибиотиков. В случае возникновения повышенной чувствительности при применении препарата следует прекратить его применение и провести соответствующее лечение.

Фармакокинетика

Дексаметазон

Системное воздействие дексаметазона после местного офтальмологического применения глазных капель тобрадекс низкий. Уровни пиковых концентраций в плазме крови колеблются от 220 до 888 пг/мл (в среднем 555 ± 217 пг/мл) после закапывания одной капли 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 из плазмы 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

Системное воздействие тобрамицина после местного офтальмологического применения глазных капель тобрадекс 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 4 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 быстро и активно выводится с мочой путем клубочковой фильтрации, главным образом в неизмененном виде. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 2 часа с клиренсом 0,04 л/ч/кг и объемом распределения 0,26 л/кг. Связывание белка плазмы крови 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, имеющие 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 тобрадекс 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 тобрамицина во время органогенеза обнаружили почечную токсичность и ототоксичность плода. Другие исследования, проведенные на крысах и кроликах с применением тобрамицина 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 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 тобрадекс.

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 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.

Коровья 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 токсическое (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.

После вскрытия флакона следует снять защитное кольцо, предназначенное для контроля вскрытия.

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 про серьезные побочные реакции, 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 связаны с системной абсорбцией офтальмологического дексаметазона, могут появиться после интенсивной или длительной непрерывной терапии у предрасположенных пациентов, включая детей и пациентов, получавших ингибиторы СYP3A4 (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 и маскировать 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.

Тобрадекс, глазные капли, содержащие бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаз и обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами. В случае, если пациенту разрешено носить контактные линзы, его следует предупредить о том, что необходимо снимать контактные линзы перед применением глазных капель тобрадекс и подождать не менее 15 минут, прежде чем снова надеть контактные линзы.

После применения глазных капель для уменьшения системного всасывания:

- держите веко закрытой в течение 2 минут
- закройте слезную пролив пальцем на 2 минуты.

Лекарственное средство можно применять детям в возрасте от 2 лет.

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

Тобрадекс, капли глазные, 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 закапывания, 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 влияния тобрамицина и дексаметазона в организм человека или животных, не проводились. Клинические данные для оценки влияния 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 и влияет на плод. In utero тобрамицин не вызывает ототоксичны. Длительное или повторное применение кортикостероидов во время беременности ассоциируется с повышенным риском задержки внутриутробного развития. За младенцами, матери которых получали большие дозы кортикостероидов во время беременности, следует внимательно наблюдать относительно появления признаков гипoadrenalizmu. 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 попадание дексаметазона в грудное молоко отсутствуют. Неизвестно, попадает тобрамицин и дексаметазон в грудное молоко при местном офтальмологическом применении. Маловероятно, что после местного применения препарата 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 учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от терапии для женщины.

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

Способ применения и дозы

Для офтальмологического применения.

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

По 1 или 2 капли закапывать в конъюнктивальный мешок (ки) каждые 4-6 часов. Во время первых 24-48 часов дозу можно увеличивать до 1 или 2 капель каждые 2 часа. Частоту применения препарата следует постепенно уменьшать при улучшении клинических признаков. Следует быть внимательным и не прекращать терапию преждевременно.

При тяжелых заболеваниях закапывать по 1 или 2 капли каждый час, пока воспаление не станет контролируемым, и постепенно уменьшать частоту применения до 1 или 2 капель каждые 2 часа в течение 3 дней после этого закапывать по 1-2 капли каждые 4 часа в течение 5-8 дней и в конце - по 1-2 капли каждый день в течение 5-8 последних дней, при необходимости.

После операции по удалению катаракты доза составляет по 1 капле 4 раза в день, начиная со дня операции и продолжая в течение 24 дней. Лечение можно начать за день до операции по 1 капле 4 раза в день, продолжая закапывать по 1 капле после операции, и затем 4 раза в день в течение 23 дней. Если необходимо, частоту применения препарата можно увеличить до 1 капли каждые 2 часа в течение первых двух дней терапии.

Рекомендуется постоянно контролировать внутриглазное давление.

Рекомендуется нажать на участок носослезная отверстия и осторожно закрыть веки после закапывания. Это снижает системную абсорбцию препарата, введенного в глаза, что уменьшает вероятность возникновения системных побочных эффектов.

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 нет необходимости в корректировке дозы.

Способ применения

Перед использованием флакон следует хорошо взболтать.

Для предупреждения загрязнения кончика капельницы и содержимого флакона необходимо соблюдать осторожность и не касаться века и другим поверхностям кончиком флакона-капельницы.

Хранить флакон в вертикальном положении.

Дети

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

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

Тобрадекс можно применять детям в возрасте от 2 лет.

Передозировка

Учитывая характеристики данного препарата, предназначенного для местного применения, не ожидается какого-либо токсического эффекта как при его применении в офтальмологии в рекомендованных дозах, так и при случайном проглатывании содержимого флакона. Возможны клинические признаки и симптомы передозировки препаратом (точечный кератит, эритема, повышенное слезотечение, отек и зуд век) могут быть подобными побочных эффектов, которые наблюдались у некоторых пациентов.

В случае передозировки препаратом тобрадекс при местном применении вымыть излишек препарата из глаза (глаз) теплой водой.

Побочные реакции

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

При проведении клинических исследований глазных капель тобрадекс было получено сообщение про нижеприведенные 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.

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

По результатам постмаркетинговых исследований были обнаружены нижеприведенные побочные реакции.

На основании представленных данных невозможно рассчитать частоту их возникновения.

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 тобрамицина, возникали серьезные побочные реакции, включая нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность (см. Раздел «Особенности применения»).

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 флакона - 1 месяц.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать. Хранить флакон в вертикальном положении в недоступных для детей местах. Держать флакон плотно закрытым.

Упаковка

По 5 мл во флаконе-капельнице «Дроп-Тейнера»; по 1 флакону-капельнице в коробке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Алкон-Куврьор.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Рийксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгия.

Источник инструкции

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