

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ТОБРЕКС[□] (TOBREX[□])

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину містить тобраміцину 3 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, кислота борна, натрію сульфат безводний, натрію хлорид, тилоксапол, кислота сірчана та/або натрію гідроксид, вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого або коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протимікробні засоби. Антибіотики.
A12.

Код АТХ S01A

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тобраміцин – швидкодіючий бактерицидний антибіотик групи аміноглікозидів. Його головна дія спрямована на бактеріальні клітини, пригнічуючи комплекс поліпептидів та синтез у рибосомах. Резистентність до тобраміцину виникає шляхом кількох різних механізмів, включаючи (1) зміни рибосомальних субодиниць у бактеріальній клітині; (2) порушення транспортування тобраміцину до клітини, та (3) інактивацію тобраміцину групою аденілюючих, фосфорилуючих та ацетилюючих ферментів. Генетична інформація щодо продукування інактивуючих ферментів може переноситися у хромосомах або плазмідах бактерій. Можливе виникнення перехресної резистентності до інших аміноглікозидів.

Нижченаведені граничні значення та спектр активності *in vitro* базуються на системному застосуванні. Ці значення можуть бути непридатними при застосуванні лікарського засобу місцево в око, оскільки при місцевому застосуванні досягаються більші концентрації, та місцеві фізичні/хімічні умови можуть впливати на активність препарату у місці введення. Відповідно до Європейського комітету з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST), для тобраміцину визначені наступні граничні значення:

| | |
|----------------------------|--|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | $S \leq 2 \text{ мг/л}, R > 4 \text{ мг/л},$ |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | $S \leq 4 \text{ мг/л}, R > 4 \text{ мг/л},$ |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | $S \leq 4 \text{ мг/л}, R > 4 \text{ мг/л},$ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | $S \leq 1 \text{ мг/л}, R > 1 \text{ мг/л},$ |
| Невидоспецифічні | $S \leq 2 \text{ мг/л}, R > 4 \text{ мг/л}.$ |

Інформація, наведена нижче, надає приблизні дані щодо того, чи будуть мікроорганізми чутливими до тобраміцину у складі препарату ТОБРЕКС®. В інструкції наведені тільки ті види бактерій, що зазвичай спричиняють зовнішні інфекції ока, такі як кон'юнктивіт.

Розповсюдженість набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для відповідних видів мікроорганізмів, тому бажано мати місцеву інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, якщо місцева розповсюдженість резистентності є такою, що активність тобраміцину, принаймні проти деяких видів інфекцій, є сумнівною.

Чутливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus aureus (чутливі до метициліну)
Staphylococcus haemolyticus (чутливі до метициліну).

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Neisseria perflava
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens.

Умовно резистентні види

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus aureus (стійкі до метициліну)
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus (стійкі до метициліну)*
Staphylococcus, інші коагулазо-негативні види
Serratia marcescens.

Резистентні мікроорганізми

Аеробні грампозитивні мікроорганізми
Enterococci faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia
Анаеробні бактерії
Propionibacterium acnes.

* резистентність становить більше 50 %.

Доклінічні дані щодо безпеки

Дані щодо системної токсичності є добре вивченими. Системний вплив тобраміцину при токсичних дозах, які набагато перевищують дозу при місцевому застосуванні в око, може бути пов'язаний із нефротоксичністю та ототоксичністю.

Дослідження тобраміцину *in vitro* та *in vivo* мутагенної дії не виявили.

Тобраміцин проникає крізь плаценту у кровообіг плода та навколоплідні води. Дослідження на тваринах при системному застосуванні вагітними тваринами 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 вище 100 мг/кг/добу при парентеральному введенні

(> 400 разів за максимальну клінічну дозу), не виявили жодних випадків порушення фертильності або шкідливого впливу на плід.

Не було проведено будь-яких досліджень для оцінки канцерогенної дії тобраміцину.

Фармакокінетика.

Системна експозиція тобраміцину після місцевого офтальмологічного застосування очних крапель ТОБРЕКС® низька. Рівні концентрації тобраміцину у плазмі крові не піддавалися кількісному визначенню у 9 з 12 пацієнтів, які застосовували офтальмологічну суспензію, що містила тобраміцину 0,3 % та дексаметазону 0,1 % у кожне око 4 рази на добу протягом двох послідовних днів. Найвищий визначений рівень становив 0,25 мкг/мл, що у 8 разів нижче, ніж концентрація 2 мкг/мл, яка, як відомо, знаходиться нижче межі ризику виникнення нефротоксичності.

Тобраміцин швидко та екстенсивно екскретується у сечу шляхом гломерулярної фільтрації, головним чином у незміненому стані. Період напіввиведення з плазми крові приблизно становить 2 години з кліренсом 0,04 л/год/кг та об'ємом розподілу 0,26 л/кг. Зв'язування білка плазми крові з тобраміцином є незначним, менше 10 %. Біодоступність при пероральному застосуванні тобраміцину низька (<1 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування зовнішніх інфекцій ока та прилеглих тканин, викликаних чутливими до тобраміцину патогенними мікроорганізмами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні місцевих кортикостероїдів та тобраміцину в концентрації 3 мг/мл можливе маскування клінічних ознак бактеріальної, грибової або вірусної інфекцій та пригнічення реакції підвищеної чутливості.

Існують повідомлення про взаємодію з іншими лікарськими засобами після системного застосування тобраміцину. Однак системна абсорбція тобраміцину після місцевого застосування настільки низька, що ризик будь-якої взаємодії є мінімальним.

Якщо одночасно застосовувати декілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, необхідний інтервал щонайменше 10-15 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Особливості застосування.

- Тільки для офтальмологічного застосування. Не призначено для ін'єкцій та перорального застосування.
 - Після першого відкриття флакона слід зняти захисне кільце, призначене для контролю першого відкриття.
 - У деяких пацієнтів може з'явитися чутливість до аміноглікозидів, що застосовуються місцево. У разі виникнення підвищеної чутливості під час лікування даним препаратом слід припинити його застосування.
 - Може виникнути перехресна підвищена чутливість до інших аміноглікозидів; також слід прийняти до уваги, що пацієнти, які стають чутливими до тобраміцину, що застосовується місцево в око, також можуть стати чутливими до інших аміноглікозидів місцевої та/або системної дії.
 - Серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність, виникали у пацієнтів, яким призначали тобраміцин у вигляді системної терапії. Рекомендується бути обережними при супутньому застосуванні тобраміцину з системними аміноглікозидами (див. розділ «Побічні реакції»).
 - Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале застосування препарату ТОБРЕКС® може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. При виникненні суперінфекції має бути призначена відповідна терапія.
- Не рекомендується застосовувати контактні лінзи під час лікування інфекційних захворювань очей.

- **ТОБРЕКС®**, краплі очні, містить бензалконію хлорид, який може спричиняти подразнення, і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. У випадку, якщо пацієнтам дозволяється застосовувати контактні лінзи, їх слід проінформувати про те, що перед застосуванням препарату **ТОБРЕКС®** необхідно зняти контактні лінзи та зачекати 15 хвилин після закапування, перш ніж знову одягнути контактні лінзи. Щоб попередити забруднення края крапельниці та розчину, необхідно дотримуватися обережності і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь краєм флакона-крапельниці.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція

Досліджень з оцінки впливу препарату **ТОБРЕКС®** на репродуктивну функцію людини при місцевому застосуванні не проводили.

Вагітність

Даних щодо застосування тобраміцину місцево в око вагітним жінкам немає або вони дуже обмежені. Дослідження на тваринах продемонстрували токсичний вплив на репродуктивну функцію. **ТОБРЕКС®** не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Період лактації

Невідомо, чи проникає тобраміцин у грудне молоко після місцевого застосування. При системному застосуванні тобраміцин проникає у грудне молоко. Не можна виключати ризик для дитини, яку годують груддю. Слід розглянути можливість тимчасового припинення годування груддю на час застосування препарату **ТОБРЕКС®** або припинити/утриматися від терапії препаратом, зважаючи на потенційну користь від годування груддю для дитини та на користь від застосування препарату для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами під час застосування препарату **ТОБРЕКС®** немає або він зовсім незначний. Тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, поки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Як і при застосуванні інших антибіотиків, необхідно здійснювати відповідний моніторинг чутливості бактерій до препарату.

Застосування дітям, підліткам та дорослим, включаючи людей літнього віку

При легкому та середньої тяжкості перебігу захворювання закапувати по 1-2 краплі у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) кожні 4 години.

При тяжкому перебігу захворювання закапувати по 1-2 краплі у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) кожену годину до поліпшення стану; частоту застосування препарату слід поступово зменшувати до повного припинення.

Зазвичай лікування триває 7-10 днів.

Після інстиляції рекомендується обережне закриття повік або притиснути в ділянці нососльозового отвору. Це знижує системну абсорбцію ліків, введених в око, що зменшує вірогідність виникнення системних побічних ефектів.

У разі супутньої терапії із застосуванням інших місцевих офтальмологічних препаратів слід дотримуватися інтервалу 10-15 хвилин між їх застосуванням.

Пацієнти з порушенням функцій печінки або/та нирок.

Відсутні дані досліджень застосування препарату **ТОБРЕКС®** для цієї категорії пацієнтів. Однак через низьку системну абсорбцію тобраміцину при місцевому застосуванні препарату немає необхідності у коригуванні дози.

Діти.

Існують дані, які підтверджують безпеку та ефективність застосування препарату дітям, включаючи новонароджених з кон'юнктивітом, яким застосовували очні краплі **ТОБРЕКС®** 5 разів на день протягом 7 днів.

Передозування.

Будь-якого токсичного впливу у випадку передозування при місцевому застосуванні препарату, а також при випадковому ковтанні вмісту 1 флакона, зважаючи на характеристики цього препарату, не очікується. Можливі клінічні ознаки та симптоми передозування препаратом ТОБРЕКС® (точковий кератит, еритема, підвищена сльозотеча, набряк та свербіж повік) можуть бути подібними до побічних реакцій, що спостерігалися у деяких пацієнтів.

Надлишок препарату ТОБРЕКС® у разі виникнення передозування при місцевому застосуванні необхідно вимити з ока (очей) теплою водою.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень найпоширенішими побічними реакціями були гіперемія очей та відчуття дискомфорту з боку очей, які виникали приблизно у 1,4 % та 2 % пацієнтів відповідно. Нижченаведені побічні реакції спостерігалися під час клінічних досліджень препарату ТОБРЕКС® та класифікувалися наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) та рідкісні ($< 1/10000$). У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

| Система класифікації органів | Побічні реакції [Відповідно до MedDRA (версія.15.1)] |
|-------------------------------------|--|
| З боку імунної системи | <i>Нечасто:</i> підвищена чутливість. |
| З боку нервової системи | <i>Нечасто:</i> головний біль. |
| З боку органів зору | <i>Часто:</i> відчуття дискомфорту в очах, гіперемія очей. <i>Нечасто:</i> кератит, абразія рогівки, погіршення зору, затуманення зору, еритема повік, набряк кон'юнктиви, набряк повік, біль в очах, сухість очей, виділення з очей, свербіж очей, підвищена сльозотеча. |
| З боку шкіри та підшкірної тканини | <i>Нечасто:</i> кропив'янка, дерматит, мадароз, лейкодерма, свербіж, сухість шкіри. |

У період постмаркетингового нагляду були виявлені наступні додаткові побічні реакції. Виходячи з існуючих даних, неможливо оцінити частоту їх виникнення.

| Система класифікації органів | Побічні реакції [Відповідно до MedDRA (версія.15.1)] |
|-------------------------------------|---|
| З боку органів зору | Очна алергія, подразнення очей, свербіж повік |
| З боку шкіри та підшкірної тканини | Висипання, еритема |

Опис деяких побічних реакцій

- У деяких пацієнтів може виникнути чутливість до аміноглікозидів, що застосовуються місцево (див. розділ «Особливості застосування»).
- У пацієнтів, яким призначали тобраміцин у вигляді системної терапії, виникали серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність і нефротоксичність. Однак, після місцевого застосування тобраміцину в око про ці реакції не повідомлялося (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Термін зберігання після першого відкриття флакона – 4 тижні.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Тримати флакон щільно закритим.

Упаковка.

По 5 мл у флаконах-крапельницях «Дроп-Тейнер®».

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Алкон-Куврьор/Alcon-Couvreur.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рійксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгія/Rijksweg 14, В-2870 Puurs, Belgium.