Склад

діюча речовина: тобраміцин;

1 мл розчину містить тобраміцину 3 мг;

допоміжні речовини: кислота борна, натрію сульфат безводний, бензалконію хлориду розчин, натрію хлорид, вода очищена.

Лікарська форма

Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна прозора рідина.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протимікробні засоби. Антибіотики. Код АТХ S01A A12.

Фармакодинаміка

Тобраміцин є швидкодіючим бактерицидним антибіотиком з 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, фосфорилюючих 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:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 мг/л, R > 4 мг/л,

- *Pseudomonas spp.* S ≤ 4 мг/л, R > 4 мг/л,
- *Acinetobacter spp.* S ≤ 4 мг/л, R > 4 мг/л,
- *Staphylococcus spp.* S ≤ 1 мг/л, R > 1 мг/л,
- Невидоспецифічні S ≤ 2 мг/л, R > 4 мг/л.

Інформація, наведена нижче, надає приблизні дані щодо того, чи будуть мікроорганізми чутливими до тобраміцину у складі препарату Тобросопт®. 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 oslonensis, Morganella morganii, Neisseria perflava, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia liquifaciens.*

Умовно резистентні види

Acinetobacter baumanii, Bacillus cereus, Bacillus thuringiensis, Kocuria rhizophila, Staphylococcus aureus (стійкі до метициліну), *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus* (стійкі до метициліну)*, *Staphylococcus,* інші коагулазонегативні 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 мікроорганізми: *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 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 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.

Діти

Понад 600 дітей взяли участь у 10 клінічних дослідженнях із застосуванням очних крапель або мазей, що містять тобраміцин, для лікування бактеріальних кон’юнктивітів, блефаритів або блефарокон’юнктивітів. Ці пацієнти були віком від 1 до 18 років. У цілому профіль безпеки у дітей був такий же, як і в дорослих пацієнтів. Не рекомендується призначати препарат дітям віком до 1 року через недостатність даних.

Фармакокінетика

Системна експозиція тобраміцину після місцевого офтальмологічного застосування очних крапель Тобросопт® 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 нижчий, 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 %).

Показання

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

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої 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, грибкової 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.

У разі одночасного місцевого застосування декількох офтальмологічних препаратів необхідно дотримувати інтервал не менше 10–15 хвилин між введенням лікарських засобів.

Очні мазі слід застосовувати останніми.

Особливості застосування

Препарат призначений тільки для місцевого офтальмологічного застосування – закапувати у кон’юнктивальний мішок. Не призначено для ін’єкцій та перорального застосування.

У деяких пацієнтів може з’явитися чутливість до аміноглікозидів, що застосовуються місцево. Тяжкість реакції підвищеної чутливості може варіюватися від локальних ефектів до генералізованих реакцій, таких як еритема, свербіж, кропив’янка, шкірні висипи, анафілаксія, анафілактоїдні реакції або бульозні реакції. У разі виникнення підвищеної чутливості під час лікування

даним препаратом слід припинити його застосування або інших лікарських засобів, що використовуються.

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 місцевими та системними аміноглікозидами, та необхідно контролювати загальну концентрацію в сироватці крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале застосування препарату Тобросопт® 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. Тому пацієнтам не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування препаратом.

Бензалконію хлорид, що міститься у препараті, може спричиняти подразнення очей і зміну кольору контактних лінз. 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 Тобросопт® 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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами у період застосування препарату Тобросопт® немає або він зовсім незначний. Як і у випадку застосування інших офтальмологічних препаратів для місцевого застосування, 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Репродуктивна функція

Досліджень з оцінки впливу тобраміцину на репродуктивну функцію людини або тварин при місцевому застосуванні не проводили (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Вагітність

Даних щодо застосування тобраміцину місцево в око вагітним жінкам немає або вони дуже обмежені. Дослідження на людині не виявили зв’язок між застосуванням тобраміцину та вадами розвитку. Після внутрішньовенного введення вагітним жінкам тобраміцин перетинає плаценту і досягає плода. При впливі *in uterus* тобраміцин не спричиняє ототоксичність.

Дослідження на тваринах продемонстрували токсичний вплив на репродуктивну функцію у дозах, що перевищують максимально дозволену для людини, тому ці дані мають обмежене клінічне значення (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Незважаючи на те, що системний вплив тобраміцину при місцевому застосуванні, як очікується, є незначним, з запобіжних міркувань краще уникати застосування тобраміцину у період вагітності. Тобросопт® можна застосовувати жінкам, які планують вагітність. Тобросопт® не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

Мінімальна експозиція тобраміцину в грудному молоці жінок, була виявлена після внутрішньовенного або внутрішньом’язового введення тобраміцину до 150 мг 3 рази на добу. Незважаючи на відсутність конкретних даних щодо системної експозиції тобраміцину після офтальмологічного застосування, враховуючи набагато менші дози цих препаратів, що вводяться місцево в око порівняно з системними дозами, зазначеними вище, при мінімальному потраплянні у грудне молоко, не очікується будь-яких наслідків при грудному годуванні новонародженого/немовляти. Місцеве офтальмологічне застосування тобраміцину можливе у період час годування груддю, якщо користь від застосування для матері переважає ризик при грудному годуванні

новонародженого/немовляти.

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) кожну 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 нососльозова оклюзія − 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 Тобросопт® для цієї категорії пацієнтів. Однак через низьку системну абсорбцію тобраміцину при місцевому застосуванні препарату немає необхідності у коригуванні дози.

Призначений винятково для місцевого застосування – введення у кон’юнктивальний мішок.

Не слід торкатися до наконечника крапельного дозатора, оскільки це може забруднити вміст флакона.

Діти

Тобросопт® застосовувати дітям віком від 1 року з таким же дозуванням, як і у дорослих. Однак інформація щодо застосування препарату у педіатрії обмежена (див. розділ «Фармакодинаміка»). Безпека та ефективність у дітей віком до 1 року не встановлені.

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.

Клінічні прояви передозування препарату нагадують побічні ефекти, що спостерігаються у деяких пацієнтів: точковий кератит, еритема, підвищена сльозотеча, набряк та свербіж повік.

У разі передозування препаратом при місцевому застосуванні вимити надлишок препарату з ока (очей) теплою водою.

Побічні реакції

Найчастішими побічними реакціями, пов’язаними із застосуванням препарату, є гіперемія очей та відчуття дискомфорту з боку очей, які виникали приблизно у 1,4 % та 2 % пацієнтів відповідно.

Побічні ефекти були класифіковані наступним чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), поодинокі (≥ 1/10000, < 1/1000), рідкісні (< 1/10000).

У межах кожної групи побічні ефекти представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Система класифікації органів	Побічні реакції відповідно до MedDRA
З боку імунної системи	*Нечасто:* підвищена чутливість. *Невідомо:* анафілактична реакція.
З боку нервової системи	*Нечасто:* головний біль.
З боку органів зору	*Часто:* відчуття дискомфорту в очах, гіперемія оч *Нечасто:* кератит, абразія рогівки, погіршення зо затуманення зору, еритема повік, набряк повік, на кон’юнктиви, подразнення очей, біль в очах, сухіс виділення з очей, порушення з боку повік, свербіж підвищена сльозотеча.

З боку шкіри та підшкірної тканини	*Нечасто:* кропив’янка, дерматит, сухість шкіри, лейкодерма, свербіж, мадароз,.

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
З боку органів зору	Очна алергія, свербіж повік.
З боку шкіри та підшкірної тканини	Висипання, еритема, синдром Стівенса-Джон мультиформна 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

2 роки.

Після першого розкриття флакона лікарський засіб слід використати протягом 4 тижнів.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 5 мл розчину у безбарвному поліетиленовому флаконі-крапельниці, закритий кришкою білого кольору з гарантійним кільцем (з контролем першого відкриття);

по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Варшавський фармацевтичний завод Польфа АТ/ Warsaw Pharmaceutical Works Polfa SA.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

вул. Каролькова 22/24, 01-207 Варшава, Польща/ 22/24 Karolkowa Str., 01-207 Warsaw, Poland.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.