Склад

діюча речовина: 1 мл розчину містить тобраміцину 3 мг;

допоміжні речовини: бензододецинію бромід, ксантанова камедь, маніт (Е 421), трометамол, кислота борна, полісорбат 80, кислота сірчана та/або натрію гідроксид, вода очищена.

Лікарська форма

Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин від безбарвного до блідо-бурштинового кольору, практично не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група

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

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) інактивація 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 наближені дані щодо того, чи будуть мікроорганізми чутливими до тобраміцину у препараті ТОБРЕКС® 2х. 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. У разі необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, якщо місцева розповсюдженість резистентності є такою, що активність тобраміцину, принаймні щодо 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 коагулазо-негативні види
Serratia marcescens.
- Резистентні мікроорганізми
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
Enterococcus faecalis
Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis.
- Аеробні грамнегативні мікроорганізми
Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia
- Анаеробні бактерії
Propionibacterium acnes.

* резистентність становить понад 50 %.

Діти

Понад 600 дітей взяли участь у 10 клінічних дослідженнях із застосуванням очних крапель, 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.

Доклінічні дані щодо безпеки

Доклінічні дані досліджень токсичності, генотоксичності та канцерогенності при місцевому офтальмологічному застосуванні повторних доз тобраміцину не

виявили особливої загрози для людини. У доклінічних дослідженнях з тобрамицином, які були спрямовані на дослідження репродуктивної функції та вивчення впливу на внутрішньоутробний розвиток, ефекти виникали тільки при експозиції, що перевищувала максимально дозволену офтальмологічну дозу для людини, вказуючи таким чином на низьку релевантність у клінічній практиці.

Фармакокінетика

Абсорбція тобраміцину через тканини рогівки та кон’юнктиви є досить низькою, тому мінімальна кількість тобраміцину абсорбується в око після місцевого офтальмологічного застосування.

Завдяки високій концентрації тобраміцину в очних краплях ТОБРЕКС® 2х, тобраміцин потрапляє у місце інфекції (поверхня ока) у концентрації, яка зазвичай набагато вища за МПК найбільш резистентних культур (МПК> 64 мкг/мл; концентрація тобраміцину в оці людини після застосування одноразової дози очних крапель ТОБРЕКС® 2х становить
848 ± 674 мкг/мл через 1 хвилину після введення).

Концентрація тобраміцину у сльозі здорової людини залишається понад $МПК_{90}$ (16 мкг/мл як зазначено для очних культур) протягом 44 хвилин після введення очних крапель ТОБРЕКС® 2х.

Показання

Лікування поверхневих бактеріальних інфекцій ока, таких як кон’юнктивіти, спричинені чутливими або умовно чутливими до тобраміцину мікроорганізмами.

Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Спеціальних досліджень щодо взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами не проводили, між тим виникнення клінічно значимих взаємодій не очікується.

Були повідомлення про взаємодію тобраміцину після системного застосування. Однак системна абсорбція тобраміцину після місцевого застосування в око настільки низька, що ризик будь-якої взаємодії є мінімальним. Кортикостероїди для місцевого застосування можуть маскувати клінічні ознаки бактеріальної,

грибкової або вірусної інфекцій та можуть пригнічувати реакції гіперчутливості. Якщо одночасно застосовувати кілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, необхідно зачекати щонайменше 5 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Особливості застосування

- Тільки для офтальмологічного 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. Ступінь тяжкості реакцій гіперчутливості може змінюватися від місцевих проявів до генералізованих реакцій, таких як еритема, свербіж, кропив’янка, висип на шкірі, анафілаксія, анафілактоїдні реакції або реакції бульозного типу.У разі виникнення підвищеної чутливості при застосуванні даного препарату слід припинити його застосування.
- Може виникнути перехресна підвищена чутливість до інших аміноглікозидів; також слід взяти до уваги, що пацієнти, які стають чутливими до тобраміцину, який застосовують 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 здійснювали системну терапію із застосуванням тобраміцину. Рекомендується бути обережними при супутньому застосуванні тобраміцину системно.
- Необхідно з обережністю призначати препарат Тобрекс® 2х пацієнтам з відомими або підозрюваними нервово-м’язовими порушеннями, такими як міастенія гравіс або хвороба Паркінсона. Аміноглікозиди можуть посилити слабкість м’язів через потенційний вплив на нервово-м’язову функцію.
- Як і при застосуванні інших антибіотиків, застосування Тобрекс® 2х може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. При виникненні суперінфекції необхідно призначити відповідну терапію.
- Не рекомендується користуватися контактними лінзами під час лікування інфекцій ока.
- Окрім цього, даний препарат містить бензододецинію бромід, який може спричиняти подразнення, також відомо, що даний консервант може знебарвити м’які контактні лінзи.

Слід уникати контакту препарату з м’якими контактними лінзами. У випадку, коли пацієнтам дозволено носити контактні лінзи, їх слід проінформувати про те, що перед застосуванням даного препарату необхідно зняти контактні лінзи та

зачекати 15 хвилин, перш ніж їх одягнути.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

ТОБРЕКС® 2х не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Тимчасове затуманення зору або інші порушення можуть впливати на здатність керування автотранспортом або іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, поки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Репродуктивна функція.

Досліджень з оцінки впливу препарату ТОБРЕКС® 2х на репродуктивну функцію людини при місцевому застосуванні не проводили.

Вагітність.

Є тільки обмежена кількість даних щодо застосування тобраміцину місцево в око вагітним жінкам. Тобраміцин проникає через плаценту до плода після внутрішньовенного введення вагітним жінкам. Не очікується виникнення ототоксичного ефекту тобраміцину при внутрішньоутробній експозиції. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність ТОБРЕКС® 2х у дозах, що перевищують максимально дозволену дозу для людини, тому ці данні мають обмежене клінічне значення. Тобраміцин не призводив до виникнення тератогенного ефекту у щурів та кролів (див. розділ «Доклінічні дані щодо безпеки»). ТОБРЕКС® 2х не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає тобраміцин у грудне молоко після місцевого застосування. При системному застосуванні тобраміцин проникає у грудне молоко. Малоймовірно, що після місцевого застосування тобраміцину його рівень буде виявлений у грудному молоці або призведе до клінічних ефектів у новонародженого. Однак не можна виключати ризик для дитини, яку годують груддю. Слід розглянути можливість тимчасового припинення годування груддю на період лікування тобраміцином або припинення/утримання від терапії, враховуючи співвідношення користь/ризик.

Спосіб застосування та дози

Дорослим та дітям віком від 1 року.

Закапувати ТОБРЕКС® 2х, очні краплі по 1 краплі у кон’юнктивальний мішок ураженого ока 2 рази на добу (зранку і ввечері) протягом 7±1 діб. У випадку важкого перебігу захворювання закапувати 4 рази протягом дня у перший день. Далі слід закапувати по
1 краплі у кожне око 2 рази на добу до кінця періоду лікування, який становить 7±1 діб.

Щоб попередити забруднення края крапельниці та вмісту флакона, необхідно дотримуватися обережності і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь краєм флакона-крапельниці. Зберігати флакон щільно закритим після застосування.

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

Якщо одночасно застосовувати декілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, необхідно зачекати щонайменше 5 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам літнього віку.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок.

Системна абсорбція тобраміцину при місцевому офтальмологічному застосуванні дуже низька. У випадку супутньої терапії із застосуванням системних антибіотиків з групи аміноглікозидів слід здійснювати моніторинг за концентрацією у сироватці крові для підтримки необхідного терапевтичного рівня.

Діти

ТОБРЕКС® 2х застосовувати дітям віком від 1 року з таким же дозуванням, як і у дорослих. Однак інформація щодо застосування препарату у педіатрії обмежена.

Передозування

Зважаючи на властивості цього препарату, не очікується будь-якого токсичного ефекту при передозуванні під час офтальмологічного застосування або при випадковому проковтуванні вмісту одного флакона.

Клінічно значущі ознаки та симптоми передозування препаратом ТОБРЕКС® 2х (точковий кератит, еритема, підвищена сльозотеча, набряк та свербіж повік) можуть бути схожі на побічні реакції, які спостерігалися у деяких пацієнтів.

У разі виникнення передозування при місцевому застосуванні ТОБРЕКС® 2х надлишок препарату необхідно вимити з ока (очей) теплою водою.

Побічні реакції

Найчастішими побічними реакціями, пов’язаними із застосуванням тобраміцину, є симптоми локалізованої очної токсичності та підвищеної чутливості, включаючи свербіж і набряк повік, свербіж очей та підвищену сльозотечу.

Під час клінічних досліджень найпоширенішими побічними реакціями були гіперемія очей та відчуття дискомфорту з боку очей, які виникали приблизно у 1,4 % та 1,2 % пацієнтів відповідно.

Нижченаведені побічні реакції спостерігалися під час клінічних досліджень препарату ТОБРЕКС® 2х та класифікувалися наступним чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), поодинокі (≥1/10000 до <1/1000) та рідкісні (<1/10000). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Система класифікації органів	**Відповідно до MedDRA (версія.12.0)**
З боку імунної системи	*Нечасто:* підвищена чутливість.
З боку нервової системи	*Нечасто:* головний біль.
Офтальмологічні порушення	*Часто:* відчуття дискомфорту в очах, гіперемія о *Нечасто:* кератит, абразія рогівки, погіршення з затуманення зору, еритема повік, набряк кон’юн набряк повік, біль в очах, сухість очей, виділенн свербіж очей, підвищена сльозотеча.

Система класифікації органів	Відповідно до MedDRA (версія.12.0)
З боку шкіри та підшкірної клітковини	*Нечасто:* кропив’янка, дерматит, мадароз, лейк свербіж, сухість шкіри.

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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 імунної системи	Анафілактичні реакції
З боку органів зору	Очна алергія, подразнення очей, свербіж повік
З боку шкіри та підшкірної тканини	Синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна ерите

Термін придатності

2 роки.

Не використовувати більше 4 тижнів після першого відкриття флакона.

Умови зберігання

Спеціальні умови зберігання не передбачені. Невикористаний препарат або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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, B-2870 Пуурс, Бельгія/Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Belgium.

Джерело інструкції

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