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. Код АТХ S01A A12.

Фармакодинаміка

Тобраміцин – швидкодіючий бактерицидний антибіотик групи аміноглікозидів. Його головна дія спрямована на бактеріальні клітини і полягає у пригніченні комплексу поліпептидів та синтезу у рибосомах.

Резистентність до тобраміцину має кілька різних механізмів виникнення, включаючи зміни рибосомальних субодиниць у бактеріальній клітині, порушення транспортування тобраміцину до клітини та 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 неприйнятними 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 визначено такі 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 ТОБРЕКС®. В інструкції наведено 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 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 бактерії

Propionibacterium acnes.

*Резистентність становить більше 50 %.

Доклінічні дані з безпеки

Дані щодо системної токсичності є добре вивченими. Системний вплив тобраміцину у 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 парентеральним застосуванням тобраміцину у дозах вище 100 мг/кг/добу (> 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 були включені в 10 клінічних досліджень застосування очних крапель або очної мазі тобраміцину для лікування бактеріального кон’юнктивіту, блефариту або блефарокон’юнктивіту. Вік пацієнтів коливався від 1 до 18 років. Загалом профіль безпеки у дітей був порівнянним з таким у дорослих пацієнтів.

Для дітей віком до 1 року не може бути дано ніяких рекомендацій щодо дозування у зв’язку з недостатністю даних.

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 становить приблизно 2 години з кліренсом 0,04 л/год/кг та об’ємом розподілу 0,26 л/кг. Зв’язування з білками плазми крові є незначним, менше 10 %. Біодоступність при пероральному застосуванні тобраміцину низька (<1 %).

Діти

ТОБРЕКС® можна застосовувати дітям віком від 1 року у тій же дозі, що і дорослим. Щодо застосування дітям віком до 1 року інформація обмежена.

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 допоміжних компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

При одночасному застосуванні місцевих кортикостероїдів та тобраміцину в концентрації3 мг/мл можливе маскування клінічних ознак бактеріальної, грибкової або вірусної інфекції та пригнічення реакції підвищеної чутливості.

Повідомлялося 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 наносити останніми.

Особливості застосування

- Тільки для місцевого 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. Тяжкість реакцій 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, як і інших ліків, що використовуються (див. розділ «Побічні реакції»).
- Може виникнути перехресна підвищена чутливість до інших аміноглікозидів; також слід взяти 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 як системну терапію. Рекомендується бути обережними при супутньому застосуванні тобраміцину з місцевими та системними аміноглікозидами, необхідно контролювати загальну концентрацію аміноглікозидів в сироватці крові (див. розділ «Побічні реакції»).
- Необхідно з обережністю призначати препарат ТОБРЕКС® 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, тривале застосування препарату ТОБРЕКС® може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. При виникненні суперінфекції має бути призначена відповідна терапія.
- Не рекомендується користуватися контактними лінзами під час лікування інфекційних захворювань очей. Тому пацієнтам не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування препаратом.

- 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. Якщо пацієнтам дозволяється користуватися контактними лінзами, 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 краю 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 під час застосування препарату ТОБРЕКС® немає або він зовсім незначний. Тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими 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 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 за участю добровольців не виявили зв’язку між застосуванням тобраміцину та вадами розвитку. Після внутрішньовенного введення вагітним жінкам тобраміцин перетинає плаценту і досягає плода. При впливі in utero тобраміцин не спричиняє ототоксичності.

Дослідження на тваринах продемонстрували токсичний вплив на репродуктивну функцію у дозах, що перевищують максимально дозволену дозу 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 під час вагітності. ТОБРЕКС® можна застосовувати жінкам, що планують вагітність. ТОБРЕКС® не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Період лактації

Мінімальна експозиція тобраміцину в грудному молоці жінок була виявлена після внутрішньовенного або внутрішньом’язового введення до 150 мг тобраміцину три рази на добу. Незважаючи на відсутність конкретних даних щодо системної експозиції тобраміцину після офтальмологічного застосування, з огляду на набагато менші дози препарату, що вводяться місцево в око, у порівнянні з системними дозами, зазначеними вище, при мінімальному потраплянні у грудне молоко не очікується ніяких наслідків при грудному вигодовуванні новонародженого/немовляти. Місцеве офтальмологічне застосування тобраміцину можливе під час годування груддю, якщо користь від застосування препарату для матері переважає ризик для новонародженого/немовляти, якого годують груддю.

Спосіб застосування та дози

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

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів 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 обережно закрити повіки 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 іншими місцевими офтальмологічними препаратами слід дотримуватися інтервалу 10−15 хвилин між їх застосуванням.

Пацієнти з порушенням функцій печінки або/та нирок.

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

Діти

Очні краплі ТОБРЕКС® можна застосовувати дітям віком від 1 року у тій же дозі, що і дорослим. Наразі наявні дані описано у розділі «Фармакологічні властивості». Безпека та ефективність очних крапель ТОБРЕКС® для дітей віком до 1 року не встановлені.

Передозування

Будь-якого токсичного впливу у разі 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 в очах, які виникали приблизно у 1,4 % та 2 % пацієнтів відповідно. Нижченаведені побічні реакції спостерігалися під час клінічних досліджень препарату ТОБРЕКС® та класифікувалися за частотою таким чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), поодинокі (≥1/10000, <1/1000) та рідкісні (<1/10000). У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення їхнього ступеня тяжкості.

Системи органів	**Побічні реакції** **[Відповідно до MedDRA (версія.15.1)]**
З боку імунної системи	Нечасто: підвищена чутливість.

З боку нервової системи	Нечасто: головний біль.
З боку органів зору	Часто: відчуття дискомфорту в очах, гіперемія очей. Нечасто: кератит, абразія рогівки, погіршення зору, затуманення зору, еритема повік, набряк повік, набряк кон’юнктиви, подразнення очей, біль в очах, сухість очей, виділення з очей, порушення з боку повік, свербіж очей, підвищена сльозотеча.
З боку шкіри та підшкірної тканини	Нечасто: кропив’янка, дерматит, мадароз, лейкодерма, свербіж, сухість шкіри.

У період постмаркетингового нагляду було виявлено нижчезазначені додаткові побічні реакції, частоту виникнення яких за наявними даними оцінити неможливо.

Системи органів	**Побічні реакції** **[Відповідно до MedDRA (версія.15.1)]**
З боку імунної системи	Анафілактична реакція
З боку органів зору	Очна алергія, свербіж повік
З боку шкіри та підшкірної тканини	Висипання, еритема, синдром Стівенса – Джонсона, 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 як системну терапію, 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»).
- Очні краплі ТОБРЕКС® можна застосовувати дітям віком від 1 року у тій же дозі, що і дорослим. Наразі наявні дані описано у розділі «Фармакологічні властивості». Безпека та ефективність очних крапель ТОБРЕКС® для дітей

віком до 1 року не встановлені (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Термін придатності

3 роки.

Термін зберігання після першого відкриття флакона – 4 тижні.

Умови зберігання

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

Упаковка

По 5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці у коробці з картону.

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.