

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОБРЕКС⁰ 2x

(TOBREX⁰ 2x)

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. Тобраміцин.

Код АТХ S01A A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Резистентність до тобраміцину формується кількома різними шляхами, включаючи зміни рибосомальних субодиниць у бактеріальній клітині, порушення транспортування тобраміцину до клітини та інактивацію тобраміцину групою аденілюючих, фосфорилуючих та ацетилуючих 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, а 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 такі граничні значення:

<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$ мг/л, $R > 4$ мг/л,
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 4$ мг/л, $R > 4$ мг/л,
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 4$ мг/л, $R > 4$ мг/л,
<i>Staphylococcus spp.</i>	$S \leq 1$ мг/л, $R > 1$ мг/л,
Невидоспецифічні	$S \leq 2$ 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 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 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 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 коагулазонегативні 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 з 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 тобраміцином, які були спрямовані на дослідження репродуктивної функції та вивчення впливу на внутрішньоутробний розвиток, ефекти виникали тільки при експозиції, що перевищувала максимальну дозвану 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 МПК₉₀ (16 мкг/мл, як зазначено для очних культур) протягом 44 хвилин після введення очних крапель ТОБРЕКС® 2х.

Клінічні характеристики.

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, однак 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 місцевого офтальмологічного застосування. Не для ін'єкцій чи внутрішнього застосування.
- Після першого відкриття флакона слід зняти захисне кільце, призначене для контролю першого відкриття.
- 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.
- Повідомлялося про тяжкі шкірні реакції (синдром Стівенса - Джонсона (ССД)) при застосуванні тобраміцину. Пацієнтів слід проінформувати про відповідні ознаки та симптоми та ретельно спостерігати за шкірними реакціями.

Ризик виникнення ССД є найвищим протягом перших тижнів лікування. Якщо є симптоми або ознаки ССД (наприклад, прогресуючий шкірний висип, часто з пухирями або ураженнями слизової оболонки), лікування тобраміцином слід припинити. Найкращі результати в лікуванні ССД залежать від ранньої діагностики та негайного припинення прийому будь-якого підозрюваного препарату. Рання відмова прямо впливає на кращий прогноз. Якщо у пацієнта розвинувся ССД при застосуванні тобраміцину, такому пацієнту більше ніколи не можна повторно застосовувати тобраміцин.

- 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 цього препарату слід припинити його застосування та розглянути можливість терапії іншими лікарськими засобами (див. розділ «Побічні реакції»).

- Серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність, виникали у пацієнтів, яким здійснювали системну терапію із застосуванням аміноглікозидів. Рекомендується з обережністю супутньо застосовувати ТОБРЕКС® 2x при системній терапії із застосуванням аміноглікозидів та слід ретельно контролювати їхню загальну концентрацію у сироватці крові (див. розділ «Побічні реакції»).

- Необхідно з обережністю призначати препарат ТОБРЕКС® 2x 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 крапель очних ТОБРЕКС® 2x 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. Тому пацієнтам потрібно рекомендувати не носити контактні лінзи під час застосування цього лікарського засобу.

- ТОБРЕКС® 2x містить бензододецинію бромід, який може спричиняти подразнення. Також відомо, що цей консервант може знебарвити м'які контактні лінзи.

Слід уникати контакту препарату з м'якими контактними лінзами. У разі коли пацієнтам дозволено носити контактні лінзи, їх слід проінформувати про те, що перед застосуванням цього препарату необхідно зняти контактні лінзи та зачекати 15 хвилин після застосування очних крапель, перш ніж їх одягнути.

- Після застосування очних крапель нижчезазначені дії є ефективними для зменшення системної абсорбції:

- тримати повіку закритою протягом 2 хвилин;
- закрити пальцем ділянку носослізного отвору на 2 хвилини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція.

Досліджень впливу препарату ТОБРЕКС® 2x 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 препарату ТОБРЕКС® 2x у дозах, що перевищують максимальну дозвану дозу для людини, тому ці дані мають обмежене клінічне значення. Тобраміцин не призводив до виникнення тератогенного ефекту у щурів та кролів (див. розділ «Доклінічні дані щодо безпеки»). ТОБРЕКС® 2x 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. Малоімовірно, 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.

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

ТОБРЕКС® 2x не впливає 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 іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим та дітям віком від 1 року.

Закапувати ТОБРЕКС® 2x, очні краплі, по 1 краплі у кон'юнктивальний мішок ураженого ока 2 рази на добу (зранку і ввечері) протягом 7±1 діб. У разі тяжкого 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 краю 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

носослізного 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 разі супутньої терапії із застосуванням системних антибіотиків групи аміноглікозидів слід контролювати концентрацію у сироватці крові для підтримки необхідного терапевтичного рівня.

Діти.

ТОБРЕКС® 2x застосовують дітям віком від 1 року у такому ж дозуванні, як і дорослим. 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® 2x (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® 2x надлишок препарату необхідно вимити з ока (очей) теплою водою.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки

Під час клінічних досліджень найпоширенішими побічними реакціями були гіперемія очей та

відчуття дискомфорту в очах, які виникали приблизно у 1,4 % та 1,2 % пацієнтів відповідно.

Побічні реакції за частотою виникнення класифікувалися таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (за наявними даними неможливо оцінити частоту виникнення). У межах кожної групи побічні реакції представлено у порядку зменшення їхнього ступеня тяжкості. Дані про побічні реакції було отримано під час клінічних досліджень та з постмаркетингових спонтанних звітів. Нижченаведені побічні реакції спостерігались після офтальмологічного застосування очних крапель ТОБРЕКС® 2х.

Класи систем органів	Побічні реакції
З боку імунної системи	<i>Нечасто:</i> підвищена чутливість. <i>Частота невідома:</i> анафілактична реакція.
З боку нервової системи	<i>Нечасто:</i> головний біль.
Офтальмологічні порушення	<i>Часто:</i> відчуття дискомфорту в очах, очна алергія, свербіж повік, гіперемія очей. <i>Нечасто:</i> кератит, абразія рогівки, погіршення зору, затуманення зору, еритема повік, набряк повік, біль в очах, сухість очей, виділення з очей, набряк кон'юнктиви, подразнення очей, свербіж очей, підвищена сльозотеча.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	<i>Нечасто:</i> кропив'янка, дерматит, мадароз, лейкодерма, свербіж, сухість шкіри. <i>Частота невідома:</i> висип, еритема, синдром Стівенса - Джонсона, поліморфна еритема.

Опис окремих побічних реакцій

- Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, такі як синдром Стівенса - Джонсона (ССД) (див. розділ «Особливості застосування»).
- У деяких пацієнтів може виникнути чутливість до аміноглікозидів, що застосовуються місцево (див. розділ «Особливості застосування»).
- У пацієнтів, які отримували системну терапію тобраміцином, виникали серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність і нефротоксичність (див. розділ «Особливості застосування»).
- При місцевому офтальмологічному застосуванні крапель очних ТОБРЕКС® 2х протягом системної терапії із застосуванням аміноглікозидних антибіотиків слід ретельно контролювати їхню загальну концентрацію у сироватці крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Діти

Очікується, що частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, як і у дорослих.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про можливі побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає змогу постійно контролювати співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозри щодо побічних реакцій.

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 флаконі-крапельниці «Дроп-Тейнер®». По 1 флакону-крапельниці у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Алкон-Куврьюр/Alcon-Couvreur.

або

Алкон Кузі, С.А./Alcon Cusi, S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

або

К/Каміл Фабра, 58, 08320 Ель Масноу, Барселона, Іспанія/С/Camil Fabra, 58, 08320 El Masnou, Barcelona, Spain.