

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
(информация для пациентов)

ТОБРЕКС™
TOBREX®

Торговое название: ТОБРЕКС™ (TOBREX®).

Международное непатентованное название: тобрамицин.

Лекарственная форма: капли глазные 3 мг/мл.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от « 21 - 10 - 2020 » 20 г. № 1113

Описание: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого или коричневого цвета.

Состав: каждый мл препарата содержит:

активное вещество: тобрамицин - 3,0 мг;

вспомогательные вещества: борная кислота, натрия сульфат безводный, натрия хлорид, тилоксапол, бензалкония хлорид, натрия гидроксид и/или серная кислота (для доведения pH), вода очищенная.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного средства: бензалкония хлорид – 0,1 мг.

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; антибиотики.

Код АТХ: S01AA12.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия:

Тобрамицин является активным, быстродействующим, бактерицидным аминогликозидным антибиотиком широкого спектра действия. Основной эффект в отношении бактериальных клеток проявляется посредством ингибирования сборки и синтеза полипептида на рибосоме.

Механизм резистентности:

Резистентность к тобрамицину развивается за счет различных механизмов, включающих: 1) изменение субъединицы рибосомы внутри бактериальной клетки; 2) нарушение транспорта тобрамицина в клетку; 3) инактивацию тобрамицина путем аденилирования, фосфорилирования и ацетилирования ферментами. Генетическую информацию об образовании инактивирующих ферментов могут нести бактериальные хромосомы или плазмиды. Возможна перекрестная резистентность с другими аминогликозидами.

Пограничные значения:

Ниже приведены пограничные значения и in-vitro спектр для системного применения. Данные пограничные значения могут быть неприменимы для местного офтальмологического использования, так как в данном случае наблюдаются более высокие концентрации и на активность препарата могут влиять физические/химические условия в месте введения. В соответствии с EUCAST, для тобрамицина установлены следующие пограничные значения:

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; независимо от вида S≤2 мг/л, R>4 мг/л.

Клиническая эффективность против специфических патогенов:

Представленная ниже информация является примерным руководством по возможной восприимчивости микроорганизмов к тобрамицину, содержащемуся в препарате ТОБРЕКС™. Далее перечислены штаммы микроорганизмов, которые обнаруживаются при наружных инфекциях глаз, например, при конъюнктивите.

Частота приобретенной резистентности некоторых штаммов может варьировать в зависимости от местности и времени, поэтому желательно владеть местной информацией о резистентности микроорганизмов. В частности, консультация эксперта необходима в случаях лечения тяжелых инфекций в местности, где резистентность микроорганизмов такова, что эффективность применения тобрамицина, по крайней мере при некоторых видах инфекций, находится под вопросом.

Восприимчивые штаммы:

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus megaterium*, *Bacillus pumilus*, *Corynebacterium accolens*, *Corynebacterium bovis*, *Corynebacterium macginleyi*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Kocuria kristinae*, *Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину – MSSA), *Staphylococcus epidermidis* (коагулазоположительные и отрицательные) *Staphylococcus haemolyticus* (чувствительный к метициллину – MSSH), *Streptococci* (включая некоторые виды из группы A бета-гемолитических, некоторые виды негемолитических и некоторые *Streptococcus pneumoniae*).

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter ursingii*, *Citrobacter koseri*, *H. aegyptius*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis*, *Moraxella osloensis*, *Moraxella lacunata*, некоторые виды *Neisseria*, *Proteus mirabilis*, большинство штаммов *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquifaciens*.

Штаммы, которые могут приобретать резистентность:

Acinetobacter baumannii, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, *Kocuria rhizophila*, *Staphylococcus haemolyticus* (резистентный к метициллину – MRSH), *Staphylococcus* (иные коагулазоотрицательные виды), *Serratia marcescens*.

Микроорганизмы, обладающие собственной резистентностью:

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococci faecalis*, *Staphylococcus aureus* (резистентный к метициллину – MRSA), *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguis*;

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium indologenes*, *Burkholderia cepacia*;

- анаэробные микроорганизмы: *Propionibacterium acnes*.

Исследования бактериальной чувствительности показывают, что в некоторых случаях микроорганизмы, устойчивые к гентамицину, сохраняют чувствительность к тобрамицину.

Взаимоотношение фармакокинетики / фармакодинамика:

Для лекарственного средства ТОБРЕКС™ не была установлена специфическая модель фармакокинетики / фармакодинамика. Опубликованные исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что тобрамицин обладает пролонгированным пост-антибиотическим действием, эффективно подавляющим рост бактерий, несмотря на низкие сывороточные концентрации. В исследованиях по системному применению сообщалось о более высоких максимальных концентрациях при однократном суточном применении по сравнению с многократным суточным режимом дозирования. Между тем, совокупность имеющихся данных свидетельствует о том, что однократное суточное системное применение эквивалентно по эффективности многократному суточному режиму дозирования. Тобрамицин обладает бактерицидным эффектом, зависимым от концентрации, при

уровнях, превышающих минимальную подавляющую (MIC) и минимальную бактерицидную (MBC) концентрации.

Данные клинических исследований:

Совокупные данные по безопасности, полученные в результате клинических испытаний, можно найти в разделе «Побочные реакции».

Пациенты пожилого возраста:

Клинических различий в безопасности или эффективности между пожилыми и другими взрослыми пациентами отмечено не было.

Педиатрические пациенты:

В 10 клинических исследованиях, в которых для лечения бактериального конъюнктивита, блефарита или блефароконъюнктивита использовали капли глазные или мазь глазную, содержащие тобрамицин, участвовало более 600 пациентов детского возраста. Возраст пациентов составлял от 1 года до 18 лет. В целом, профиль безопасности для пациентов детского возраста не отличался от такового для взрослых пациентов. Для детей до 1 года рекомендаций по дозировке нет из-за недостаточности соответствующих данных.

Фармакокинетика

Абсорбция:

Тобрамицин плохо проникает через роговицу и конъюнктиву у кроликов и подвергается минимальной абсорбции тканями глаза после местного применения.

Кроме того, системная абсорбция тобрамицина при местном офтальмологическом применении препаратов, с содержанием тобрамицина в концентрации, близкой к препарату ТОБРЕКС™ (3 мг/мл), клинически незначительна.

Благодаря высокой концентрации тобрамицина в препарате ТОБРЕКС™, достигается гораздо большая его концентрация в месте инфицирования (поверхность глаза), чем MIC большинства резистентных штаммов (MICs > 64 мкг/мл; концентрация тобрамицина в глазу человека через минуту после применения одной дозы препарата ТОБРЕКС™ составляет 848 ± 674 мкг/мл).

Концентрация тобрамицина в слезе здорового человека превышает MIC₉₀ (16 мкг/мл, как описано для офтальмологических штаммов) в течение не менее 44 минут после применения препарата ТОБРЕКС™.

Распределение:

Объем распределения у человека составляет 0,26 л/кг. Связывание тобрамицина с белками плазмы человека остается низким и составляет менее 10%.

Биотрансформация:

Тобрамицин экскретируется в преимущественно неизменном виде с мочой.

Выведение:

Тобрамицин быстро и активно выводится путем клубочковой фильтрации с мочой в преимущественно неизменном виде. Период полувыведения из плазмы составляет приблизительно два часа. Системный клиренс у взрослых пациентов с нормальной функцией почек варьирует от 0,05 до 0,1 л/час/кг и уменьшается со снижением функции почек.

Линейность/нелинейность:

Офтальмологическая или системная абсорбция при увеличении концентрации доз при местном офтальмологическом применении не исследовалась. Следовательно, линейная зависимость воздействия и дозы не может быть установлена.

Пациенты с нарушением функции печени и почек:

Исследований, оценивающих применение лекарственного средства ТОБРЕКС™ у данного типа пациентов, не проводилось. Тем не менее, ввиду низкой системной абсорбции тобрамицина при местном применении, корректировки дозы не требуется.

Педиатрические пациенты:

Тобрекс™ – текст листка-вкладыша (информация для пациентов)

ТОБРЕКС™ может применяться у детей в возрасте от 1 года и старше в той же дозировке, что и у взрослых пациентов. Имеются ограниченные данные по применению лекарственного средства ТОБРЕКС™ у детей в возрасте до 1 года.

Показания к применению

Препарат ТОБРЕКС™ показан для лечения наружных инфекций глаз и их придатков у взрослых пациентов и детей в возрасте 1 года и старше, которые вызываются бактериями, чувствительными к тобрамицину, в том числе бактериями, не восприимчивыми к большинству других антибиотиков, особенно *Pseudomonas aeruginosa*.

Как и в случае назначения других антибиотиков, необходимо осуществлять мониторинг антимикробной терапии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу, список которых приведен в разделе «Состав».
- Гиперчувствительность к аминогликозидам.

Способ применения и дозировка

Дозировка:

- при заболеваниях легкой степени тяжести: по 1 или 2 капли в глаз(а) каждые 4 часа;
- при более тяжелых инфекциях: по 2 капли в глаз(а) каждый час до достижения улучшения, после чего, прежде чем прекращать лечение, следует снизить дозировку. Продолжительность лечения зависит от происхождения инфекции и может варьировать от нескольких дней до нескольких недель.

Применение у педиатрических пациентов:

ТОБРЕКС™ капли глазные можно применять у детей начиная с 1 года в такой же дозировке, как и у взрослых. Доступные в настоящее время данные по применению приведены в разделе «Фармакодинамика». Безопасность и эффективность применения данного препарата у детей в возрасте до 1 года не установлена, данные отсутствуют.

Применение у пациентов пожилого возраста:

Отличия в клинических данных по эффективности и безопасности применения у взрослых и пожилых пациентов отсутствуют.

Применение у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени и почек:

Эффективность и безопасность применения лекарственного средства ТОБРЕКС™ у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени и почек не установлены.

Способ применения:

Для местного применения в офтальмологии.

После вскрытия флакона, перед использованием лекарственного средства, снимите кольцо отрыва, обеспечивающее контроль первого вскрытия.

После применения держите флакон плотно закрытым.

После закапывания глазных капель рекомендуется прижать внутренний угол глаз или закрыть веки, что поможет снизить системную абсорбцию и уменьшить вероятность возникновения системных побочных реакций.

В случае, если одновременно для лечения используется несколько глазных лекарственных средств, следует соблюдать интервал не менее 5 минут между их применением. Если для лечения используется, в том числе, глазная мазь, она должна применяться последней.

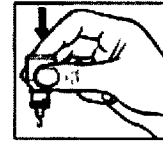
Для предотвращения загрязнения суспензии и наконечника капельницы, следует соблюдать осторожность, не касаться век, окружающих областей или любых других поверхностей наконечником капельницы.

Соблюдение следующих рекомендаций поможет при закапывании препарата:

ТЩАТЕЛЬНО ВЫМОЙТЕ РУКИ ПЕРЕД ЗАКАПЫВАНИЕМ.

ЗАПРОКИНЬТЕ ГОЛОВУ НАЗАД.

**ОТТЯНИТЕ НИЖНЕЕ ВЕКО ВНИЗ И ПОСМОТРИТЕ
ВВЕРХ.**



**ЗАКАПАЙТЕ 1-2 КАПЛИ В ПРОСТРАНСТВО МЕЖДУ
ВЕКОМ И ГЛАЗНЫМ ЯБЛОКОМ.**



**НЕ ПРИКАСАЙТЕСЬ КОНЧИКОМ ФЛАКОНА К ВЕКАМ,
РЕСНИЦАМ И НЕ ТРОГАЙТЕ ЕГО РУКАМИ.**

**ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗ И ПРОМОКНИТЕ ЕГО СУХИМ ВАТНЫМ
ТАМПОНОМ.**

**НЕ ОТКРЫВАЯ ГЛАЗ, СЛЕГКА ПРИЖМИТЕ ЕГО
ВНУТРЕННИЙ УГОЛ НА 2 МИНУТЫ. ЭТО ПОЗВОЛИТ
ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАПЕЛЬ И СНИЗИТЬ
РИСК РАЗВИТИЯ СИСТЕМНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ.**

Специальные предупреждения и особые меры предосторожности

Только для местного применения в офтальмологии. Не принимать внутрь и не вводить в виде инъекций.

У некоторых пациентов возможно развитие гиперчувствительности к аминогликозидам, применяемым местно. Степень тяжести реакций гиперчувствительности может варьировать от местных до общих реакций, таких как эритема, зуд, крапивница, кожная сыпь, анафилаксия, анафилактоидные или буллезные реакции. Если во время применения данного лекарственного средства появляются признаки развития реакций гиперчувствительности, лечение следует прекратить.

Возможна перекрестная гиперчувствительность при применении других аминогликозидов.

Если местное применение препарата ТОБРЕКС™ сочетается с приемом других аминогликозидов внутрь, следует особенно тщательно проверять их общую концентрацию в сыворотке крови (см. раздел “Побочные реакции”).

Следует соблюдать осторожность, поскольку у пациентов, получавших системную терапию тобрамицином, отмечались такие серьезные побочные реакции как нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность.

Следует проявлять осторожность при назначении ТОБРЕКС™ пациентам с известными или подозреваемыми расстройствами нейромышечной системы, такими как миастения гравис или болезнь Паркинсона. Аминогликозиды могут усиливать мышечную слабость, вследствие их потенциального воздействия на нейромышечную функцию.

Как и в случае с другими антибиотиками, длительное применение препарата ТОБРЕКС™ может привести к росту нечувствительных микроорганизмов, включая грибы. При развитии суперинфекции, необходимо назначить соответствующую терапию.

В период лечения офтальмологических инфекций носить контактные линзы не рекомендуется. Следовательно, пациентам необходимо рекомендовать отказаться от контактных линз на время лечения данным препаратом.

Кроме того, препарат ТОБРЕКС™ капли глазные содержит бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение и обесцвечивать мягкие контактные линзы. Избегайте

контакта препарата с мягкими контактными линзами. Пациенты должны знать, что перед применением препарата ТОБРЕКС™ контактные линзы следует снять. После инстилляций препарата рекомендуется подождать 15 минут перед надеванием контактных линз.

Для уменьшения системной абсорбции препарата ТОБРЕКС™ после закапывания рекомендуется следующее:

- закрыть веки на 2 минуты;
- прижать внутренний угол глаза на 2 минуты пальцем.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Клинически значимые взаимодействия при местном офтальмологическом применении не описаны.

Одновременное и/или последовательное применение аминогликозидов (тобрамицин) и других системных, пероральных или местных препаратов, обладающих нейротоксическим, ототоксическим или нефротоксическим эффектами, может усиливать токсичность препарата, поэтому такого применения по возможности следует избегать.

При одновременном применении местных кортикостероидов в сочетании с тобрамицином, они могут маскировать клинические проявления бактериальной, грибковой или вирусной инфекции, а также подавлять реакции гиперчувствительности.

Беременность, кормление грудью, репродуктивная функция

Беременность:

Существуют ограниченные данные о применении препарата ТОБРЕКС™ беременными женщинами. Тобрамицин проникает через плацентарный барьер после внутривенного введения беременным женщинам. Внутриутробной ототоксичности, вызванной тобрамицином, не ожидается.

В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность в дозах, превышающих максимальную дозу лекарственного средства ТОБРЕКС™ для человека. Тобрамицин не вызывал тератогенности в исследованиях на крысах и кроликах. Применение ТОБРЕКС™ во время беременности возможно только в случаях очевидной необходимости.

Кормление грудью:

Тобрамицин экскретируется в грудное молоко после системного введения. Неизвестно, выделяется ли тобрамицин в грудное молоко после местного офтальмологического применения. Маловероятно, что значимые количества тобрамицина будут обнаружены в грудном молоке и вызовут клинические эффекты у новорожденного после местного применения данного лекарственного средства. Поскольку нельзя исключить риск для грудного ребенка, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от лечения с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для женщины.

Репродуктивная функция:

Исследований по оценке влияния местного офтальмологического применения лекарственного средства ТОБРЕКС™ на репродуктивную функцию человека не проводилось.

Влияние на способность управлять транспортным средством и работу с механизмами

Как и любые капли глазные, препарат может привести к временному снижению остроты зрения и оказать влияние на способность управлять транспортным средством и работу с механизмами. Если у пациента после применения препарата временно снижается четкость

зрения, до её восстановления не рекомендуется управлять транспортным средством и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и реакции.

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями на препарат ТОБРЕКС™ являются симптомы местного токсичного действия и гиперчувствительности, в том числе зуд и отек в области век, гиперемия глаз, зуд глаз и усиленное слезотечение.

Следующие побочные реакции классифицируются по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) или не известно (на основании доступных данных оценить невозможно). Побочные реакции в каждой группе представлены по частоте в порядке убывания степени тяжести/опасности. Перечень побочных реакций установлен по результатам клинических испытаний и пострегистрационных спонтанных сообщений. Зарегистрированы следующие побочные реакции после применения препарата ТОБРЕКС™:

| Системно-органный классификация | Побочные реакции |
|--|--|
| Нарушения со стороны иммунной системы | <i>Нечасто:</i> гиперчувствительность. <i>Не известно:</i> анафилактическая реакция. |
| Нарушения со стороны нервной системы | <i>Нечасто:</i> головная боль. |
| Офтальмологические нарушения | <i>Часто:</i> глазной дискомфорт, гиперемия глаз. <i>Нечасто:</i> кератит, эрозия роговицы, снижение остроты зрения, нечеткость зрения, эритема век, отек век, выделения из глаз, нарушения со стороны век, отек конъюнктивы, раздражение глаз, боль в глазах, сухость глаз, глазной зуд, усиленное слезоотделение. <i>Не известно:</i> глазная аллергия, зуд век. |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | <i>Нечасто:</i> крапивница, дерматит, мадароз (выпадение ресниц), лейкодерма, зуд, сухость кожи. <i>Не известно:</i> сыпь, эритема, синдром Стивена-Джонсона, полиморфная эритема. |

Описание некоторых побочных эффектов:

- У некоторых пациентов может отмечаться чувствительность к применяемым местно аминогликозидам (см. раздел «Специальные предупреждения и особые меры предосторожности»).
- Если тобрамицин применяется местно в сочетании с системным применением аминогликозидных антибиотиков, следует обязательно контролировать их общий уровень в сыворотке крови (см. раздел «Специальные предупреждения и особые меры предосторожности»).
- При системном применении тобрамицина, у пациентов наблюдались серьезные нежелательные реакции, включая нейротоксичность, ототоксичность и нейротоксичность (см. раздел «Специальные предупреждения и особые меры предосторожности»).
- ТОБРЕКС™ капли глазные могут применяться у детей начиная с 1 года в такой же дозировке, как и у взрослых. Доступные в настоящее время данные по применению приведены в разделе «Фармакодинамика». Безопасность и эффективность применения данного препарата у детей в возрасте до 1 года не установлена.

Тобрекс™ – текст листка-вкладыша (информация для пациентов)

Передозировка

Исходя из характеристик данного препарата, передозировка, как при его местном применении в офтальмологии, так и при случайном проглатывании содержимого одного флакона, маловероятна. Клинически подтвержденные признаки и симптомы передозировки препаратом ТОБРЕКС™ (точечный кератит, эритема, повышенное слезотечение, зуд и отек века) сходны с побочными реакциями, наблюдаемыми у некоторых пациентов. В случае местной передозировки препаратом ТОБРЕКС™ рекомендовано промыть глаз(а) теплой водой.

Форма выпуска

По 5 мл во флаконе-капельнице DROPTAINER® из полиэтилена низкой плотности. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C. Не охлаждать.
Хранить в недоступном для детей месте. Не хранить в холодильнике.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.
Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

При возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 3600365 или по электронной почте на адрес drugsafety.cis@novartis.com.

Производитель

с.а. АЛКОН-КУВРЕР н.в. / s.a. ALCON-COUVREUR n.v.
В-2870 Пуурс, Бельгия

Держатель регистрационного удостоверения

Novartis Pharma AG / Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе, 35, 4056 Базель, Швейцария.

