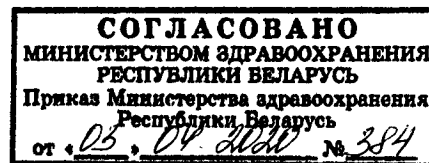


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
(информация для пациентов)

ТОБРЕКС™ 2X



Международное непатентованное название: тобрамицин.

Химическое название: 0-3-амино-3-деокси- α -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-0-[2,6-диамино-2,3,6-тридеокси- α -D-рибо-гексопиранозил-(1 \rightarrow 4)]-2-деокси-D-стрептамин.

Лекарственная форма: капли глазные, раствор 3 мг/мл.

Состав 1 мл раствора

Активное вещество: тобрамицин – 3,0 мг.

Вспомогательные вещества: ксантановая камедь, маннит, борная кислота, триметамол, полисорбат 80, бензододециния бромид, серная кислота и/или натрия гидроксид для доведения pH, вода очищенная.

Описание: раствор от бесцветного до светло-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые в офтальмологии. Антибиотики.

Код АТС: S01AA12.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия:

Тобрамицин является бактерицидным аминогликозидным антибиотиком широкого спектра действия. Основным эффектом 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 и (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 \leq 2 мг/л, R>4 мг/л; *Pseudomonas spp.* S \leq 4 мг/л, R>4 мг/л; *Staphylococcus spp.* S \leq 1 мг/л, R>1 мг/л; независимо от вида S \leq 2 мг/л, R>4 мг/л.

Клиническая эффективность против специфических патогенов:

Представленная ниже информация является лишь примерным руководством по возможной восприимчивости микроорганизмов к тобрамицину, содержащемуся в препарате ТОБРЕКС™ 2X. Ниже перечислены штаммы микроорганизмов, которые обнаружены 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, особенно при лечении тяжелых инфекций, когда необходим совет экспертов, а резистентность микроорганизмов в данной местности такова, что эффективность применения тобрамицина, по крайней мере при некоторых видах инфекций, сомнительна.

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 А 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™ 2X 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 (МИС) и минимальную бактерицидную (МВС) 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 отношении 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 года рекомендаций по дозировке нет из-за отсутствия 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™ 2X (0,3%), клинически незначительна.

Благодаря высокой концентрации тобрамицина в препарате ТОБРЕКС™ 2X, достигается гораздо большая его концентрация в месте инфицирования (поверхность глаза), чем МИС большинства резистентных штаммов (МИС > 64 мкг/мл; концентрация тобрамицина в глазу человека через минуту после применения одной дозы препарата ТОБРЕКС™ 2X составляет 848 ± 674 мкг/мл).

Концентрация тобрамицина в слезе здорового человека превышает МИС₉₀ (16 мкг/мл, как описано для офтальмологических штаммов) в течение не менее 44 минут после применения препарата ТОБРЕКС™ 2X.

Распределение:

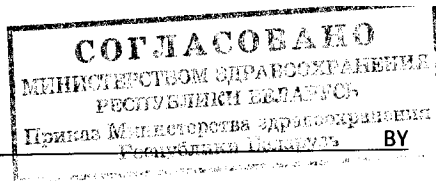
Объем распределения у человека составляет 0,26 л/кг. Связывание тобрамицина с белками плазмы человека остается низким и составляет менее 10%.

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™ 2X у данного типа пациентов, не проводилось. Тем не менее, ввиду низкой системной абсорбции тобрамицина при местном применении, корректировки дозы не требуется.

Педиатрические пациенты:

ТОБРЕКС™ 2X 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™ 2X у детей в возрасте до 1 года.

Показания к применению

Лечение поверхностных бактериальных инфекций глаза (таких как конъюнктивит) и его придатков, вызванных бактериями, чувствительными к тобрамицину у взрослых и детей старше 1 года.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов данного препарата.
Гиперчувствительность к аминогликозидам.

Способ применения и дозы

1 каплю препарата закапывают в конъюнктивальный мешок два раза в сутки (утром и вечером) в течение недели. В случае развития острого тяжелого инфекционного процесса, в первый день препарат закапывают четыре раза в сутки, далее по 1 капле два раза в сутки до завершения курса лечения.

Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 7 ± 1 дней.

Пациенты пожилого возраста

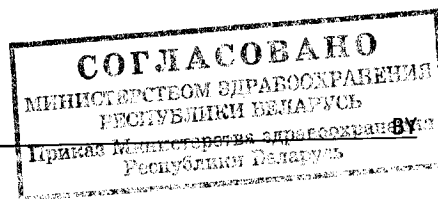
Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение у детей

ТОБРЕКС™ 2X глазные капли можно применять у детей, начиная с 1 года в такой же дозировке, как и у взрослых. Доступные в настоящее время данные изложены в разделе «Фармакодинамика». Данные об эффективности и безопасности у детей до 1 года отсутствуют.

Применение у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью

Офтальмологическое применение тобрамицина оказывает очень слабое системное воздействие. При одновременном системном назначении аминогликозидов, для уверенности в поддержании адекватной терапевтической концентрации, необходимо контролировать общий уровень препаратов в сыворотке крови (см. раздел «Меры предосторожности»).



Способ применения

Для применения в офтальмологии.

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

Для предотвращения микробного загрязнения капельницы и раствора необходимо соблюдать осторожность и не дотрагиваться капельницей до век, участков вокруг глаз и других поверхностей.

Флакон необходимо плотно закрывать после каждого использования.

После применения рекомендуется носослезная окклюзия или закрытие века (см. раздел Меры предосторожности»). Это помогает снизить системное всасывание лекарственных средств, назначаемых в виде глазных капель и привести к уменьшению системных побочных реакций.

В случае сопутствующей терапии другими местными офтальмологическими средствами, между применением средств следует соблюдать интервал не менее 5 минут. Если для лечения также используется глазная мазь, она должна применяться в последнюю очередь. Не встряхивать перед использованием.

Побочные реакции

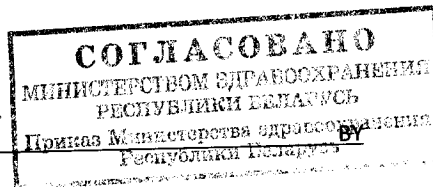
По результатам клинических испытаний, наиболее частыми побочными реакциями на препарат ТОБРЕКС™ 2X являлись гиперемия глаз и глазной дискомфорт, встречавшиеся у примерно 1,4% и 1,2% пациентов.

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™ 2X.

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

Описание некоторых побочных реакций:

- Сообщалось о серьезных кожных реакциях, таких как синдром Стивена-Джонсона (см.



раздел «Меры предосторожности»).

- У некоторых пациентов может отмечаться чувствительность к аминогликозидам, применяемым местно (см. раздел «Меры предосторожности»).
- У пациентов, получающих системную терапию аминогликозидами, возможно развитие серьезных побочных реакций, включающих нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Если тобрамицин в форме глазных капель применяется одновременно с аминогликозидами системного действия, необходимо соблюдать осторожность и контролировать общую концентрацию в сыворотке крови (см. раздел «Меры предосторожности»).

Педиатрические пациенты:

Ожидается, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей такие же как у взрослых пациентов.

Сообщения о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

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.

Передозировка

Передозировка препарата маловероятна в связи с ограниченным объемом конъюнктивального мешка глаза. Абсорбция тобрамицина при приеме через рот незначительна, следовательно, токсичность препарата вследствие случайного приема внутрь низкая.

Клинически подтвержденные признаки и симптомы передозировки препаратом ТОБРЕКС™ 2X (точечный кератит, эритема, повышенное слезотечение, зуд и отек века) сходны с побочными реакциями, наблюдаемыми у некоторых пациентов.

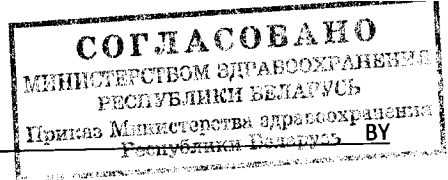
При попадании в глаза избыточного количества препарата, рекомендуется промыть глаза теплой водой.

Меры предосторожности

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

Возможна перекрестная гиперчувствительность при применении других аминогликозидов. При развитии реакций гиперчувствительности в период применения данного лекарственного средства, необходимо прекратить лечение и использовать другие препараты.

При применении тобрамицина, сообщалось о возникновении угрожающих жизни кожных реакциях (синдром Стивена-Джонсона (ССД)). Пациентов следует предупредить о признаках и симптомах, а также о необходимости наблюдения за кожными реакциями во время применения лекарственного средства. Максимальный риск появления ССД приходится на первые недели лечения. В случае появления признаков или симптомов ССД (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с волдырями или поражениями



слизистой оболочке), лечение следует отменить. Наилучшие результаты в лечении ССД связаны с ранней диагностикой и немедленным прекращением приема любого подозрительного препарата. Раннее прекращение приема напрямую связано с лучшим прогнозом. Если у пациента развился ССД связанный с применением тобрамицина, данному пациенту нельзя впоследствии применять тобрамицин.

У некоторых пациентов возможно развитие чувствительности 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. В случае, если гиперчувствительность развивается при применении данного лекарственного средства, лечение должно быть отменено и назначены другие лекарственные средства (см. раздел “Побочные реакции”).

У пациентов, получающих системную терапию аминогликозидами, возможно развитие серьезных побочных реакций, включающих нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность. Необходимо проявлять осторожность, при совместном применении ТОБРЕКС™ 2X и системных аминогликозидов, а также тщательно проверять их общую концентрацию в сыворотке крови (см. раздел “Побочные реакции”).

Следует проявлять осторожность при назначении ТОБРЕКС™ 2X 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™ 2X 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. Рекомендуется отказаться от ношения контактных линз на время лечения данным препаратом.

ТОБРЕКС™ 2X содержит бензододециния бромид, который может вызвать раздражение и обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта препарата с мягкими контактными линзами. Перед применением препарата мягкие контактные линзы необходимо снять. После применения препарата необходимо подождать не менее 15 минут перед тем, как снова надеть контактные линзы.

Для уменьшения системной абсорбции препарата ТОБРЕКС™ 2X после закапывания рекомендуется следующее:

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

Беременность, кормление грудью, фертильность

Беременность

Существуют ограниченные данные об офтальмологическом применении тобрамицина беременными женщинами. Клинические исследования не показали взаимосвязи между применением тобрамицина и пороками развития. Тобрамицин проникает через плацентарный барьер после внутривенного введения беременным женщинам. Внутриутробной ототоксичности, вызванной тобрамицином, не ожидается.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность после системного применения тобрамицина. Тобрамицин не вызывал тератогенности в исследованиях на крысах и кроликах. Между тем, другие аминогликозидные антибиотики оказывали влияние на плод при применении во время беременности.

Несмотря на то, что системное действие тобрамицина при наружном применении

ничтожно мало, в целях предосторожности, следует избегать применения тобрамицина во время беременности.

Применение ТОБРЕКС™ 2X во время беременности возможно только в случаях очевидной необходимости.

Кормление грудью:

Минимальное выделение тобрамицина в грудное молоко обнаруживалось после внутривенного или внутримышечного введения тобрамицина в дозе до 150 мг три раза в сутки. Несмотря на отсутствие конкретных данных по системному выделению тобрамицина после офтальмологического применения и учитывая гораздо меньшие дозы препарата по сравнению с системными дозами, отмеченными выше, никакого воздействия на младенца при грудном вскармливании не ожидается.

Офтальмологическое применение тобрамицина при кормлении грудью допускается, если польза лечения для женщины превышает риск для новорожденного.

Фертильность:

Исследований по оценке влияния местного офтальмологического применения лекарственного средства ТОБРЕКС™ 2X на фертильность человека и животных не проводилось.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управления механизмами

Как при использовании любых капель, возможно снижение четкости зрения, зрительный дискомфорт, который может повлиять на возможность управления автомобилем и занятие видами деятельности, требующими повышенного внимания. Необходимо дождаться восстановления четкости зрения после закапывания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинически значимые случаи взаимодействия при офтальмологическом применении ТОБРЕКС™ 2X не описаны.

Не проводилось исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

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.

В случае сопутствующей терапии другими местными офтальмологическими средствами, между применением средств следует соблюдать интервал не менее 5 минут. Если для лечения также используется глазная мазь, она должна применяться в последнюю очередь.

Форма выпуска

По 5 мл в белый матовый флакон-капельницу DROPTAINER® из полиэтилена низкой плотности. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с соответствующей маркировкой.

Срок хранения

2 года. После вскрытия флакона препарат следует использовать в течение 4 недель. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Производитель

с.а. Алкон-Куврер н.в., В-2870, Пуурс/Бельгия

Держатель регистрационного удостоверения

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

