

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТОБРЕКС[®] 2x
(TOBREX[®] 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.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протимікробні засоби. Антибіотики. Код АТС S01A A12.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Противоказання.

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

Спосіб застосування та дози.

Дорослим та дітям віком старше 1 року

Закапувати ТОБРЕКС[®] 2x, очні краплі по 1 краплі у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) 2 рази на добу (зранку і ввечері) протягом 7-14 днів. При гострих захворюваннях 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 дорівнює 7-14 днів.

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

Після інстиляції рекомендується обережне закриття повік або нососльозова оклюзія. Це знижує системну абсорбцію ліків, введених в око, що зменшує вірогідність виникнення системних побічних ефектів.

Застосування пацієнтам літнього віку

Немає необхідності у корегуванні 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 міноглікозидів слід здійснювати моніторинг за концентрацією у сироватці крові для підтримки необхідного терапевтичного рівня.

У разі супутньої терапії із застосуванням інших місцевих офтальмологічних препаратів слід дотримуватися інтервалу 10-15 хвилин між їх застосуванням.

Побічні реакції.

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

Побічні ефекти були класифіковані наступним чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), одиничні ($< 1/10000$) або невідомі (неможливо оцінити частоту їх виникнення з існуючих даних). У межах кожної групи побічні ефекти представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості. Наступні побічні ефекти спостерігалися після застосування тобраміцину, очні краплі:

Система класифікації органів	Терміни, взяті з класифікатора MedDRA
Порушення з боку імунної системи	<i>Нечасті:</i> підвищена чутливість.
Порушення з боку нервової системи	<i>Нечасті:</i> головний біль.
Офтальмологічні порушення	<i>Часті:</i> відчуття дискомфорту в очах, гіперемія очей. <i>Нечасті:</i> кератит, абразія рогівки, кон'юнктивальні порушення, погіршення зору, затуманення зору, еритема повік, набряк кон'юнктиви, набряк повік, порушення з боку повік, біль в очах, сухість очей, виділення з очей, свербіж очей, відчуття стороннього тіла в очах, підвищена сльозотеча. <i>Невідомі:</i> очна алергія, подразнення очей, свербіж повік.
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	<i>Нечасті:</i> кропив'янка, дерматит, мадароз, лейкодерма, свербіж, сухість шкіри. <i>Невідомі:</i> висип.

У деяких пацієнтів може виникнути чутливість доаміноглікозидів що застосовуються місцево (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Зважаючи на характеристики цього препарату, не очікується будь-якого токсичного ефекту при його застосуванні в офтальмології, а також при випадковому ковтанні вмісту одного флакона.

Можливі клінічні ознаки та симптоми передозування препаратом ТОБРЕКС® 2x (точковий кератит, еритема, підвищена сльозотеча, набряк та свербіж повік) можуть бути подібними до побічних ефектів, що спостерігалися у деяких пацієнтів.

У разі передозування препаратом ТОБРЕКС® 2x при місцевому застосуванні слід вимити надлишок препарату з ока (очей) теплою водою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Є тільки обмежена кількість даних щодо застосування тобраміцину місцево в око вагітним жінкам. Системне лікування аміноглікозидами негативно впливає на слуховий нерв та призводить до глухоти. Дослідження на тваринах вказують на наявність репродуктивної токсичності. ТОБРЕКС® 2x не рекомендується застосовувати у період вагітності

Годування груддю

Невідомо, чи проникає тобраміцин у грудне молоко; 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.

Діти.

ТОБРЕКС® 2x застосовують дітям віком старше 1 року з дозуванням таким же самим, як у дорослих. Однак інформація щодо застосування препарату у педіатрії обмежена.

Особливості застосування.

- Тільки для офтальмологічного застосування.
- У деяких пацієнтів може з'явитися чутливість доаміноглікозидів що застосовуються місцево. У разі виникнення підвищеної чутливості при застосуванні даного препарату слід припинити його застосування та призначити інше лікування (див. розділ «Побічні реакції»).
- Може виникнути перехресна підвищена чутливість до іншихаміноглікозидів також слід прийняти до уваги, що пацієнти, які стають чутливими до тобраміцину, який застосовують місцево в око, також можуть стати чутливими до іншихаміноглікозидівмісцевої та/або системної дії.

- Серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність, виникали у пацієнтів, яким здійснювали системну терапію із застосуванням тобраміцину. Хоча про ці реакції не повідомлялося після застосування тобраміцину місцево в око, рекомендується бути обережними при їх супутньому застосуванні.
- Як і при застосуванні інших антибіотиків, застосування тобраміцину місцево в око (особливо тривала або повторна терапія) може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. При виникненні суперінфекції необхідно призначити відповідну терапію.
- Не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування очної інфекції.
- Окрім цього, даний препарат містить бензодецинію 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. Пацієнтів слід проінформувати про те, що перед застосуванням даного препарату необхідно зняти контактні лінзи та зачекати 15 хвилин перш ніж одягнути їх.

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

Як і у випадку застосування інших офтальмологічних препаратів для місцевого застосування, тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, поки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальні дослідження щодо взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами не проводилися. 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.

Якщо одночасно застосовують кілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, необхідно зачекати 10-15 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Фармакологічні властивості.

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, фосфорилуючих 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:

<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2 \text{ мг/л}, R > 4 \text{ мг/л}$,
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 4 \text{ мг/л}, R > 4 \text{ мг/л}$,
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 4 \text{ мг/л}, R > 4 \text{ мг/л}$,
<i>Staphylococcus spp.</i>	$S \leq 1 \text{ мг/л}, R > 1 \text{ мг/л}$,
Невидоспецифічні	$S \leq 2 \text{ мг/л}, R > 4 \text{ мг/л}$.

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 викликають 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. При 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 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 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 %.

Доклінічні дані щодо безпеки

Тобраміцин дуже погано абсорбується з травного тракту. При застосуванні високих доз тобраміцину парентерально повідомлялося про випадки ниркової токсичності у щурів та собак та ототоксичності у котів. Під час доклінічних досліджень на щурах у періоди основного органогенезу інтраперітонеально вводили високі системні дози тобраміцину, які становили 30 та 60 мг/кг, що призводило до збільшення щільності клубочкових структур та втрати коркового шару нирок у ембріонів та новонароджених щурів. Також у дослідженнях на інших лабораторних тваринах антибіотики групи аміноглікозидів виявилися ототоксичними. Тривале системне лікування тобраміцином котів, яким він вводився підшкірно протягом 30 тижнів у дозах 20, 40 та 80 мг/кг/день, призвело до дозозалежної дегенерації волоскових клітин та відповідних сенсорних структур вуха. Однак, людське вухо вважається анатомічно більш захищеним й, таким чином, менш чутливим до ушкоджень, спричинених аміноглікозидами на відміну від вуха тварин.

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 ізолятів (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 ізолятів) протягом 44 хвилин після введення очних крапель ТОБРЕКС® 2х.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 2 роки.

Термін зберігання після першого відкриття флакона – 1 місяць.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання препарату 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 – Кувр'єр.

Alcon – Couvreur

Місцезнаходження.

Рійксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгія.

Rijksweg 14, В-2870 Puurs, Belgium

Виробник.

Алкон Кузі, С.А.

AlconCusí, S.A.

Місцезнаходження.

К/Каміл Фабра 58, 08320 Ель Масноу, Барселона, Іспанія.

C/Camil Fabra, 58,08320 El Masnou,Barcelona Spain.