

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Тобрекс®**

**Регистрационный номер:** П N014702/01

**Международное непатентованное наименование:** Тобрамицин.

**Лекарственная форма:** капли глазные.

**Состав (на 1 мл):**

Действующее вещество: тобрамицин 3,00 мг;

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (используют эквивалентное количество 50% раствора бензалкония хлорида); кислота борная; натрия сульфат безводный; натрия хлорид; тилоксапол; кислота серная раствор 0,5М и/или натрия гидроксид раствор 1М; вода очищенная.

**Описание**

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик.

**Код АТХ:** S01AA12.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, синтезируемый грибами рода *Streptomyces tenebrarius*. В низких концентрациях действует бактериостатически (блокирует 30S субъединицу рибосом и нарушает синтез белка), а в более высоких - бактерицидно (нарушает синтез белка и проницаемость цитоплазматической мембраны микробной клетки, вызывая её гибель).

*In vitro* активен в отношении следующих чувствительных к тобрамицину микроорганизмов:

- Грамположительные аэробные микроорганизмы: *Corynebacterium*, *Staphylococcus spp.*, включая *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (коагулазоположительные и коагулазоотрицательные), включая пенициллинустойчивые штаммы; *Streptococcus spp.*, включая некоторые гемолитические штаммы группы А, негемолитические виды.
- Грамотрицательные аэробные микроорганизмы: *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginacola*), *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* (индол-отрицательный) и индол-положительные виды *Proteus*, некоторые виды *Neisseria*.

Резистентные к тобрамицину микроорганизмы:

- Грамположительные аэробные микроорганизмы: некоторые виды *Staphylococcus*, устойчивые к метициллину с частотой случаев резистентности до 50% всех видов стафилококков в некоторых европейских странах; *Streptococcus pneumoniae* и большинство штаммов стрептококков группы D.

Некоторые гентамицинустойчивые штаммы сохраняют высокую чувствительность к тобрамицину.

Виды, против которых может возникать приобретенная устойчивость: *Acinetobacter baumannii*; *Bacillus cereus*; *Bacillus thuringiensis*; *Kocuria rhizophila*; *Staphylococcus aureus* (устойчивые к метициллину - MRSA); *Staphylococcus haemolyticus* (устойчивые к метициллину - MRSH); *Staphylococcus*, другие коагулазоотрицательные виды; *Serratia marcescens*.

Микроорганизмы с собственной устойчивостью:

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus mitis*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus sanguis*; *Chryseobacterium indologenes*.

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

- Анаэробные бактерии: *Propionibacterium acnes*.

Данные исследований по изучению чувствительности бактерий свидетельствуют о том, что в некоторых случаях микроорганизмы, устойчивые к гентамицину, остаются чувствительными к тобрамицину.

Возникновение резистентности к тобрамицину является результатом модификации и инактивации антибиотиков ферментами, присутствующими в периплазматическом пространстве бактерий. Существуют три различных механизма, с помощью которых инактивируются аминогликозиды: ацетилирование аминогрупп, фосфорилирование гидроксильных групп и аденилирование гидроксильных групп. Наиболее распространенный механизм приобретенной резистентности к аминогликозидам - это инактивация антибиотика путем модификации плазмидов и транспозон-кодированных ферментов. Резистентность может изменяться географически для соответствующих видов микроорганизмов, поэтому желательно иметь местную информацию, в особенности при лечении тяжелых инфекций.

### ***Фармакокинетика***

#### *Всасывание*

При местном (офтальмологическом) применении системная абсорбция низкая.

Тобрамицин плохо всасывается через роговицу и конъюнктиву. В случае местного

(офтальмологического) применения 0,3% тобрамицина его максимальная концентрация в водянистой влаге (3 мкг/мл) достигалась через 2 часа, после чего она быстро снижалась. Также установлено, что после местного (офтальмологического) применения у человека, тобрамицин всасывается в системный кровоток лишь в незначительной степени. Однако после однократного местного (офтальмологического) применения 0,3% тобрамицина его концентрация в слезной жидкости у человека составляет  $527 \pm 428$  мкг/мл. Концентрация тобрамицина в тканях глазной поверхности в целом превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для большинства устойчивых изолятов (МПК > 64 мкг/мл).

#### *Распределение*

Системный объем распределения тобрамицина у человека составляет 0,26 л/кг. Степень связывания тобрамицина с белками плазмы невелика и составляет менее 10%.

#### *Метаболизм*

Тобрамицин выводится с мочой, преимущественно в неизменном виде.

#### *Выведение*

Тобрамицин быстро и практически полностью выводится с мочой за счет клубочковой фильтрации (в основном в неизменном виде). Системный клиренс после внутривенного введения у пациентов с нормальной массой тела составил  $1,43 \pm 0,34$  мл/мин/кг ; причем его уменьшение было пропорционально снижению функции почек. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 2 часов.

#### *Линейность/нелинейность*

Изменение местной или системной экспозиции тобрамицина с увеличением его дозы (концентрации) в случае местного (офтальмологического) применения не изучали. Поэтому линейность зависимости экспозиции тобрамицина от его дозы в случае местного (офтальмологического) применения не установлена.

#### *Взаимосвязь между фармакокинетикой (ФК) и фармакодинамикой (ФД)*

Взаимосвязь между ФК и ФД для препарата Тобрекс<sup>®</sup>, капли глазные, не установлена. Из данных исследований *in vitro* и *in vivo* следует, что особенностью тобрамицина является продолжительный постантибиотический эффект, благодаря которому бактериальный рост подавляется несмотря на низкие концентрации антибиотика в сыворотке крови.

В исследованиях с системным введением тобрамицина было показано, что в случае его применения 1 раз в сутки достигаются более высокие максимальные концентрации, чем в случае его применения несколько раз в сутки. Однако из данных, полученных к настоящему времени, следует, что в случае системного введения с частотой 1 раз в

сутки тобрамицин оказывает такой же эффект, как и при его применении несколько раз в сутки. Эффект тобрамицина на выживаемость микроорганизмов зависит от его концентрации; при этом его эффективность увеличивается в тем большей степени, чем больше концентрации антибиотика повышаются относительно МПК или минимальной бактерицидной концентрации (МБК);

### **Показания к применению**

Инфекций глаз и их придатков, вызванных штаммами бактерий, чувствительных к тобрамицину: блефарит, конъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератоконъюнктивит, кератит, иридоциклит, дакриоцистит. Профилактика инфекционных осложнений после офтальмологических оперативных вмешательств.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Фертильность*

Данных, касающихся влияния на фертильность человека препарата Тобрекс® после местного офтальмологического применения, не имеется. У крыс тобрамицин не влиял на фертильность.

#### *Беременность*

Данные о местном (офтальмологическом) применении тобрамицина беременными женщинами отсутствуют или ограничены.

В исследованиях репродуктивной токсичности тобрамицина у крыс и кроликов не было выявлено вредного воздействия на плод после подкожного введения препарата в дозах, которые в пересчете на площадь поверхности тела (ППТ) более чем в 45 раз превышали максимально рекомендованную глазную дозу для человека (МРГДЧ), составляющую 0,288 мг/кг/сут (см. «Данные, полученные у животных»).

Препарат Тобрекс®, капли глазные, следует применять во время беременности лишь в случае крайней необходимости.

#### *Данные, полученные у человека*

На основании данных, полученных в исследовании «случай-контроль» с применением подобранных пар, был сделан вывод о том, что риск глухоты у детей, матери которых во время беременности получали гентамицин, неомицин или другие аминогликозидные антибиотики, не может быть исключен, однако такой риск считается небольшим. Ототоксичность, которая может возникать после терапии тобрамицином, после применения

препарата в периоде внутриутробного развития не отмечалась. Однако хорошо известно, что после применения других аминогликозидов у плода может повреждаться преддверно-улитковый нерв; подобное токсическое действие нельзя исключить и в случае применения тобрамицина.

#### *Данные, полученные у животных*

В исследованиях фето-эмбрионального развития у крыс и кроликов беременным животным в периоде органогенеза подкожно вводили тобрамицин в дозах до 100 и 40 мг/кг/сут соответственно. У животных обоих видов в максимальных изученных дозах, которые в пересчете на ППТ превышали МРГДЧ в 56 и 45 раз соответственно, не наблюдалось эмбриофетальной токсичности.

В исследовании пери- и постнатального развития у крыс подкожное введение тобрамицина в дозах до 100 мг/кг/сут, начиная с раннего гестационного периода и до периода лактации, не оказывало нежелательного влияния на индекс фертильности, индекс выживаемости в гестационном периоде, размер приплода, распределение по полу, индекс выживаемости потомства в послеродовом периоде, а также вес родившихся особей. Отношение максимальной изученной дозы к МРГДЧ в пересчете на ППТ составило 56.

#### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно, выделяется ли тобрамицин в человеческое молоко после местного (офтальмологического) применения. Немногочисленные опубликованные данные, касающиеся женщин, кормящих грудью, говорят о том, что тобрамицин после внутримышечного введения попадает в грудное молоко. Тобрамицин выделяется в человеческое молоко после системного применения.

Обнаружение тобрамицина в грудном молоке или его способность вызывать клинически значимые эффекты у младенцев, матери которых получали офтальмологические препараты тобрамицина, представляются маловероятными. Однако, риск для грудного ребенка исключать нельзя.

Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении или приостановке применения препарата, принимая во внимание пользу от грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

#### **Способ применения и дозы**

Только для местного (офтальмологического) применения.

В случае легкого течения инфекционного процесса и инфекционного процесса средней тяжести закапывают по 1-2 капли в конъюнктивальный мешок каждые 4 часа в течение 7 дней. В случае тяжелого течения инфекционного процесса – по 2 капли в

конъюнктивальный мешок каждые 60 минут. После улучшения состояния дозу можно уменьшить. Длительность лечения зависит от этиологии инфекции и может варьироваться от нескольких дней до нескольких недель.

Не следует прикасаться кончиком флакона-капельницы к любым поверхностям, чтобы избежать контаминации. Также следует избегать контакта кончика флакона-капельницы с глазами, так как такой контакт может травмировать глаз. После применения необходимо плотно закрывать флакон.

После снятия крышки флакона-капельницы и перед применением препарата необходимо удалить ободок с защитой от вскрытия, если он не прилегает к горловине.

После инстилляций препарата рекомендуется прижать нижнюю слезную точку или закрыть глаз, не сжимая веки. Это позволяет уменьшить системное всасывание лекарственных препаратов для местного (офтальмологического) применения и снизить частоту и выраженность системных нежелательных реакций.

Возможно сочетать применение мази и глазных капель. В случае одновременного применения с другими лекарственными средствами для местного (офтальмологического) применения необходимо соблюдать интервал 5 минут между инстилляциями. При этом глазные мази должны применяться в последнюю очередь.

#### *Применение у пожилых (65 лет или старше)*

Не требуется коррекции дозы при применении у пожилых. Никакого изменения фармакокинетики тобрамицина у пожилых пациентов по сравнению со взрослыми пациентами более молодого возраста не отмечалось.

#### *Применение в педиатрической популяции*

Возможно применение глазных капель тобрамицина у пациентов от 1 года и старше. Ограниченная информация доступна для педиатрических пациентов младше 1 года. Безопасность и эффективность у педиатрических пациентов в возрасте до 2 месяцев не установлены. Аминогликозиды, включая тобрамицин, широко применяются у детей, младенцев и новорожденных для лечения серьезных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Препарат Тобрекс<sup>®</sup>, капли глазные (0,3% тобрамицин для офтальмологического применения), одобрен для применения у детей. Описана клиническая фармакология тобрамицина у детей в случае его системного применения.

#### *Применение у пациентов с нарушением функции почек и печени*

Эффективность и безопасность применения препарата у пациентов с нарушением функции почек и печени не установлена.

При местном (офтальмологическом) применении тобрамицина отмечается его низкая системная экспозиция. В случае одновременного применения с системными аминогликозидными антибиотиками необходимо контролировать их уровень в плазме крови для поддержания требуемых системных концентраций.

### **Побочное действие**

В клинических исследованиях в числе наиболее частых нежелательных реакций отмечались гиперемия глаз и дискомфорт в глазах, которые возникли примерно у 1,4 % и 1,2 % пациентов соответственно.

Сведения о нежелательных реакциях были получены в ходе клинических исследований и пострегистрационного опыта применения препарата и классифицированы согласно нижеследующей градации частоты встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), с неизвестной частотой. Внутри каждого системно-органный класса нежелательные лекарственные реакции приведены в порядке уменьшения их частоты. Внутри каждой категории частоты нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

<b>Классификация по системам органов</b>	<b>Нежелательные реакции</b>
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Нечасто:</i> гиперчувствительность. <i>С неизвестной частотой:</i> анафилактическая реакция.
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Нечасто:</i> головная боль.
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Часто:</i> дискомфорт в глазах, гиперемия глаз. <i>Нечасто:</i> кератит, ссадина роговицы, расстройство зрения, помутнение поля зрения, эритема век, отек век, выделения из глаз, нарушение со стороны век, отек конъюнктивы, раздражение глаз, боль в глазу, сухой глаз, зуд в глазу, гиперсекреторное слезоотделение. <i>С неизвестной частотой:</i> аллергическая реакция глаза, зуд в области век.
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	<i>Нечасто:</i> крапивница, дерматит, мадароз, лейкодерма, зуд, сухость кожи. <i>С неизвестной частотой:</i> сыпь, эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эритема многоформная.

### *Описание отдельных нежелательных явлений*

У некоторых пациентов может возникать гиперчувствительность к аминогликозидам, применяемым местно (см. раздел «Особые указания»).

Следует следить за общей концентрацией тобрамицина в сыворотке крови, если препарат применяется местно одновременно с системными аминогликозидными антибиотиками (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Препарат Тобрекс® можно применять у детей в возрасте 1 года и старше в той же дозе, что и у взрослых. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе «Способ применения и дозы».

### *Дети*

Ожидается, что частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

*Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Учитывая характеристики данного препарата, не ожидается токсических эффектов при передозировке данного препарата местно или в случае непроизвольного проглатывания содержимого одного флакона.

### *Лечение*

В случае местной (офтальмологической) передозировки необходимо промыть глаза теплой водой, в то время как при случайном проглатывании лечение симптоматическое.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

При местном (офтальмологическом) применении не было описано клинически значимых взаимодействий.

В случае одновременного применения тобрамицина местно и системных аминогликозидных антибиотиков возможно усиление побочных эффектов системного характера.

## **Особые указания**

У некоторых пациентов может возникать гиперчувствительность к аминогликозидам при местном (офтальмологическом) применении.

Аллергические реакции могут быть разной степени тяжести и варьировать от местных эффектов до генерализованных реакций, включая эритему, зуд, крапивницу, кожную сыпь,



анафилаксию, анафилактоидные реакции или буллезные реакции. Если на фоне применения препарата возникает аллергическая реакция, препарат следует отменить. Возможна перекрестная гиперчувствительность к другим аминогликозидам. Также следует иметь в виду, что у пациентов, сенсibilизированных к тобрамицину для местного (офтальмологического) применения, может возникать гиперчувствительность к другим аминогликозидам для местного и/или системного применения. Серьезные нежелательные реакции, включая нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность, могут возникнуть у пациентов, получающих системную терапию тобрамицином. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении глазных капель тобрамицина и системном применении антибиотиков из группы аминогликозидов.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Тобрекс® у пациентов с подтвержденными или предполагаемыми нейромышечными нарушениями, такими как миастения или болезнь Паркинсона. Аминогликозиды могут усугублять мышечную слабость вследствие потенциального воздействия на нервно-мышечные функции.

Как и при применении других антибиотиков, длительное применение препарата Тобрекс®, капли глазные, может привести к избыточному росту невосприимчивых микроорганизмов, в том числе грибов. В случае возникновения суперинфекции необходимо применять соответствующую терапию.

Во время лечения глазной инфекции не рекомендуется ношение контактных линз.

Препарат Тобрекс®, капли глазные, содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаза и изменять цвет мягких контактных линз. У пациентов с сопутствующими заболеваниями роговицы и синдромом «сухого» глаза бензалкония хлорид может вызывать развитие точечной и/или язвенной кератопатии. Требуется контроль состояния роговицы таких пациентов в ходе лечения препаратом. Следует избегать контакта препарата Тобрекс® с мягкими контактными линзами. Пациенты, использующие контактные линзы, должны быть проинформированы о том, что перед применением препарата следует снять линзы и установить их обратно не ранее, чем через 15 минут после закапывания препарата.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Временное затуманивание зрения или другие нарушения зрения после применения препарата могут повлиять на возможность управлять транспортным средством или использовать механизмы. Если затуманивание зрения возникает после закапывания препарата, то перед вождением автотранспорта или управлением механизмами пациент должен дождаться восстановления четкости зрения.

**Форма выпуска**

Капли глазные, 0,3 %.

По 5 мл во флакон-капельницу из полиэтилена низкой плотности. По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

**Срок годности**

3 года.

Использовать в течение 28 дней после вскрытия флакона.

Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска:** по рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Новартис Фарма АГ; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /

Novartis Pharma AG; Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

**Производитель**

с.а. Алкон-Куврер н.в.; Рейксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгия /

s.a. Alcon-Couvreur n.v.; Rijksweg 14, 2870 Puurs, Belgium

**Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:**

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)