

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тобрисс, 0,3%, капли глазные

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тобрамицин.

1 мл капле глазных содержит 3,0 мг тобрамицина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Тобрисс показан к применению у взрослых и детей от 2 месяцев и старше:

- для лечения инфекций глаз и их придатков, вызванных штаммами бактерий, чувствительных к тобрамицину: блефарит, конъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератоконъюнктивит, кератит, иридоциклит, дакриоцистит;
- для профилактики инфекционных осложнений после офтальмологических оперативных вмешательств.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (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.

Пациенты 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.

Дети

Возможно применение глазных капель тобрамицина у детей от 2 месяцев и старше в тех же дозировках, что и у взрослых. Эффективность и безопасность применения препарата у детей младше 2 месяцев не установлены.

Способ применения

Препарат предназначен для местного применения, в виде инстилляций в конъюнктивальную полость.

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.

Не следует прикасаться кончиком флакона-капельницы к какой-либо поверхности, чтобы избежать загрязнения флакона-капельницы и его содержимого. Также следует избегать контакта кончика флакона-капельницы с глазом, так как такой контакт может травмировать глаз.

Необходимо предупредить пациента о необходимости хранить флакон плотно закрытым, когда он не используется.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных

веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 Тобрисс 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 Тобрисс, капли глазные, может привести к избыточному росту невосприимчивых микроорганизмов, в том числе грибов. В случае возникновения суперинфекции необходимо применять соответствующую терапию.

Контактные линзы

Использование контактных линз не рекомендуется во время лечения глазной инфекции.

Вспомогательные вещества

Препарат Тобрисс содержит консервант бензалкония хлорид, который может изменять цвет мягких контактных линз. Следует избегать контакта препарата Тобрисс 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.

В связи с наличием в составе препарата консерванта бензалкония хлорида возможно развитие точечной или язвенной токсической кератопатии при длительном применении

препарата пациентами с сопутствующими заболеваниями роговицы и синдромом «сухого» глаза.

Требуется контроль состояния роговицы таких пациентов в период лечения препаратом.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 (Body Surface Area, BSA) более чем в 45 раз превышали максимальную рекомендованную офтальмологическую дозу для человека (Maximum Recommended Ocular Human Dose, MROHD), составляющую 0,288 мг/кг/сут (см. «Данные, полученные у животных»).

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 BSA превышали MROHD 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 MROHD в пересчете на BSA составило 56.

Препарат Тобрисс следует применять во время беременности лишь в случае крайней необходимости.

Лактация

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

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии препарата Тобрисс после местного офтальмологического применения на фертильность человека. У крыс тобрамицин не влиял на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Тобрисс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Временное затуманивание зрения или другие нарушения зрения после применения препарата могут повлиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Если затуманивание зрения возникает после закапывания препарата, то перед управлением транспортными средствами или работой с механизмами

пациент должен дождаться восстановления четкости зрения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с системноорганной классификацией и частотой встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени их серьезности. Сведения о нежелательных реакциях были получены на основании клинических исследований и в ходе пострегистрационного применения препарата.

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность
	Частота неизвестна	Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Дискомфорт в глазах, гиперемия глаз
	Нечасто	Кератит, ссадины 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
	Частота неизвестна	Аллергическая реакция глаза, зуд в области век
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Крапивница, дерматит, мадароз, лейкодерма, зуд, сухость кожи
	Частота неизвестна	Сыпь, эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эритема многоформная

Описание отдельных нежелательных реакций

У некоторых пациентов может возникать гиперчувствительность к аминогликозидам, применяемым местно (см. раздел 4.4).

Следует следить за общей концентрацией тобрамицина в сыворотке крови, если препарат применяется местно одновременно с системными аминогликозидными антибиотиками (см. раздел 4.2).

Препарат Тобрисс можно применять у детей в возрасте от 2 месяцев и старше в той же дозе, что и у взрослых. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе 4.2.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых 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 государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

Средства, применяемые в офтальмологии; противомикробные средства; антибиотики.

Код АТХ: S01AA12

Механизм действия

Тобрамицин представляет собой 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).

Клиническая эффективность в отношении определенных патогенов

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 ± 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%.

Биотрансформация

Тобрамицин выводится с мочой, преимущественно в неизмененном виде.

Элиминация

Тобрамицин быстро и практически полностью выводится с мочой за счет клубочковой фильтрации (в основном в неизмененном 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 изучено. 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 Тобрисс, 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).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не свидетельствовали об особой опасности для человека при местном офтальмологическом применении тобрамицина на основе результатов исследований токсичности при местном применении многократных доз, генотоксичности или канцерогенности. Сведения о токсическом воздействии в процессе онтогенетического развития представлены в разделе 4.6.

В исследованиях фертильности подкожное введение тобрамицина не приводило к снижению фертильности у крыс в дозах до 100 мг/кг/сут, которые в пересчете на BSA превышали MROHD в 56 раз.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид

Гипромеллоза

Динатрия эдетат

Натрия хлорид

Натрия гидроксид или

Хлористоводородная кислота (до pH 7,5)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

После первого вскрытия

30 суток после вскрытия флакона.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения после вскрытия флакона см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл в пластиковый флакон-капельницу с завинчивающимся колпачком. Каждый флакон-капельницу вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Сентисс Фарма Пвт. Лтд.

212, Аширвад Коммерциал Комплекс, Д-1, Грин Парк, Нью-Дели, 110016

Телефон: +91 11 26863503

Факс: +91 11 26968517

Электронная почта: information@sentisspharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Сентисс Рус»

115432, г. Москва, Проектируемый 4062-й проезд, д. 6, стр. 16, к. 12

Телефон: + 7 (495) 229–76–63

Факс: +7 (495) 229–76–64

Электронная почта: sentiss@sentiss.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тобрисс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>