

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТОБИФЛАМИН

Состав: *действующие вещества:* тобрамицин, дексаметазон; 1 мл суспензии содержит тобрамицина 3,0 мг и дексаметазона 1,0 мг; *вспомогательные вещества:* бензалкония хлорид, динатрия эдетат, натрия хлорид, натрия сульфат безводный, тилоксапол, гидроксипропилцеллюлоза, серная кислота и/или натрия гидроксид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Капли глазные, суспензия.

Основные физико-химические свойства: белая однородная суспензия.

Фармакотерапевтическая группа. Противовоспалительные и противомикробные средства в комбинации. Кортикостероиды и противомикробные средства в комбинации.

Код АТХ S01C A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Дексаметазон Эффективность кортикостероидов для лечения воспалительных состояний глаза хорошо известна. Кортикостероиды достигают своего противовоспалительного действия путем подавления адгезии молекул в эндотелиальных клетках сосудов, циклооксигеназы I или II, и выделения цитокинов. В результате этого уменьшается образование медиаторов воспаления и угнетается адгезия циркулирующих лейкоцитов к сосудистому эндотелию, что предотвращает их проникновение в воспаленные ткани глаза. Дексаметазон оказывает выраженное противовоспалительное действие с уменьшенной минералокортикоидной активностью по сравнению с некоторыми другими стероидами и является одним из самых сильнодействующих противовоспалительных средств. Тобрамицин Тобрамицин – это высокоактивный быстродействующий бактерицидный антибиотик группы аминогликозидов, что противодействует как грамположительным, так и грамотрицательным микроорганизмам. Его механизм действия связан с угнетением комплекса полипептидов и синтеза в рибосомах бактериальных клеток. В целом действие тобрамицина описано *in vitro* путем определения минимальной угнетающей концентрации (МУК), что определяет активность антибиотика по каждому виду бактерий. Поскольку МУК тобрамицина очень низкая против большинства глазных патогенных организмов, то он считается антибиотиком широкого спектра действия. Были определены критические значения МУК, определяющие чувствительность или резистентность бактериальной культуры к определенному антибиотику. Существующее критическое значение МУК для тобрамицина относительно отдельных видов бактерий учитывает свойственную чувствительность видов, а также максимальную концентрацию и фармакокинетические значения зависимости время/концентрация, измеренные в сыворотке крови после перорального применения. Определение этих критических значений, которое разделяет микроорганизмы на чувствительные и резистентные, использовали для определения клинической эффективности антибиотиков, которые применялись системно. Однако при местном применении антибиотика в высоких концентрациях непосредственно на место инфекции определение критических значений не используется. Большинство микроорганизмов, которые можно было бы классифицировать как стойкие, путем определения критических значений при системном применении, на самом деле хорошо реагируют на местное лечение. С целью профилактики есть возможность приостановить развитие таких микроорганизмов, которые вызывают

инфекцию. Известно, что во время клинических исследований раствор тобрамицина, который применяли местно, проявил эффективность против многих существующих штаммов патогенных для глаз организмов у пациентов, которые принимали участие в исследованиях. Считается, что некоторые из этих патогенных для глаз организмов являются устойчивыми, основываясь на определении критических значений при системном применении. Во время клинических исследований было продемонстрировано, что тобрамицин является эффективным для лечения поверхностных инфекций глаза, вызванных нижеприведенными патогенными микроорганизмами. Грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* (чувствительные к метициллину или резистентные*) *Staphylococcus epidermidis* (чувствительные к метициллину или резистентные*) Другие коагулазо-негативные виды *Staphylococcus* *Streptococcus pneumoniae* (чувствительные к пенициллину или резистентные*) Другие виды *Streptococcus* * Фенотип резистентности бета-лактамов (то есть метициллину; пенициллину) не связан с фенотипом резистентности аминогликозидов и оба не связанные с вирулентностью и фенотипами патогенных организмов. Обнаружено, что многие стафилококки, устойчивые к метициллину, устойчивы и к тобрамицину (и к другим аминогликозидным антибиотикам). Однако эти стойкие стафилококковые культуры (как определено критическими значениями МУК) обычно хорошо реагируют на лечение тобрамицином, применяемое местно. Грамотрицательные бактерии *Acinetobacter* spp. *Citrobacter* spp. *Enterobacter* spp. *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella pneumoniae* *Moraxella* spp. *Morganella morganii* *Proteus mirabilis* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* Исследование чувствительности бактерий продемонстрировали, что в некоторых случаях микроорганизмы, устойчивые к гентамицину, остаются чувствительными к тобрамицину. У значительной части микрофлоры резистентность к тобрамицину еще не развилась; однако бактериальная резистентность может развиться при длительном применении. Возможно возникновение перекрестной чувствительности к другим аминогликозидным антибиотикам. В случае возникновения повышенной чувствительности при применении препарата следует прекратить его применение и провести соответствующее лечение.

Фармакокинетика. Дексаметазон Системное воздействие дексаметазона после местного офтальмологического применения глазных капель низкое. Уровни пиковых концентраций в плазме крови колеблются от 220 до 888 пг/мл (в среднем 555 ± 217 пг/мл) после закапывания одной капли препарата в каждый глаз 4 раза в сутки последовательно в течение двух дней. Дексаметазон выводится из организма путем метаболизма. Приблизительно 60 дозы выделяется с мочой в виде 6-β-гидроксидексаметазона. Неизмененный дексаметазон в моче не обнаружен. Период полувыведения из плазмы крови относительно короткий – 3-4 часа. Дексаметазон приблизительно на 77-84 связывается с альбумином сыворотки крови. Клиренс колеблется от 0,111 до 0,225 л/ч/кг и объем распределения колеблется от 0,576 до 1,15 л/кг. Биодоступность при пероральном применении составляет примерно 70 Тобрамицин Системное воздействие тобрамицина после местного офтальмологического применения глазных капель низкое. Уровни концентрации тобрамицина в плазме крови не поддавались количественному определению у 9 из 12 пациентов, применявших препарат по 1 капле в каждый глаз 4 раза в сутки последовательно в течение двух дней. Наибольший измеряемый уровень составлял 0,25 мкг/мл, что в 8 раз ниже, чем концентрация 2 мкг/мл, которая, как известно, находится ниже границы риска возникновения нефротоксичности. Тобрамицин быстро и активно выводится с мочой путем клубочковой фильтрации, главным образом в неизмененном виде. Период полувыведения из плазмы крови составляет приблизительно 2 часа с клиренсом 0,04 л/ч/кг и объемом распределения 0,26 л/кг. Связывание белка плазмы крови с тобрамицином является незначительным – менее 10 Биодоступность при пероральном применении тобрамицина низкая (< 1 .

Клинические характеристики.

Показания. Воспаление глаз у пациентов, чувствительных к стероидам, при которых показано применение кортикостероидов и существует поверхностная бактериальная инфекция или риск развития бактериальной инфекции глаза. Эти воспалительные процессы могут возникнуть после хирургического вмешательства или могут быть вызваны инфекцией, попаданием в глаз инородного тела или глазной травмой.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту лекарственного средства. Кератит, вызванный вирусом herpes simplex. Коревая оспа, ветряная оспа и другие вирусные инфекции роговицы и конъюнктивы. Грибковые заболевания структур глаза или нелеченные паразитарные инфекции глаза. Микобактериальные инфекции глаза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий. Одновременное назначение стероидов для местного применения и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для местного применения может увеличить риск возникновения осложнений при заживлении ран роговицы. Сопутствующее и/или последовательное применение антибиотиков группы аминогликозидов (таких как тобрамицин) и других системных пероральных или лекарственных средств для местного применения, которые имеют токсическое (вредное) воздействие на нервную систему, органы слуха или почки, может привести к аддитивной токсичности, поэтому, если это возможно, следует избегать такого применения. У пациентов, получавших ритонавир, концентрация дексаметазона в плазме крови может повыситься (см. раздел «Особенности применения»). Если местно применять более одного офтальмологического средства, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Глазные мази следует применять в последнюю очередь. СУРЗА4 ингибиторы (в том числе ритонавир и комбицистат) могут снижать клиренс дексаметазона и усиливать эффект подавления надпочечников/синдром Кушинга. Следует избегать таких комбинаций, кроме случаев, когда польза превышает риск увеличения системных побочных эффектов кортикостероидов, в этом случае следует проводить тщательный мониторинг системных эффектов кортикостероидов у пациентов.

Особенности применения. Только для офтальмологического применения. У некоторых пациентов возможна повышенная чувствительность к аминогликозидам, которые применяются местно. Тяжесть реакций повышенной чувствительности может варьироваться от локальных эффектов до генерализованных реакций, таких как эритема, зуд, крапивница, кожная сыпь, анафилаксия, анафилактоидные реакции или буллезные реакции. В случае возникновения реакции повышенной чувствительности следует прекратить применение лекарственного средства. Возможно возникновение перекрестной повышенной чувствительности к другим аминогликозидам. Следует рассмотреть вероятность того, что пациенты с повышенной чувствительностью к тобрамицину при местном применении могут также быть чувствительными и к другим аминогликозидам, которые назначают местно или системно. Сообщали о серьезных побочных реакциях, включая нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность, у пациентов, получавших системную терапию аминогликозидами. При одновременном применении с системными аминогликозидами следует быть осторожным. Длительное лечение кортикостероидами для местного офтальмологического применения может привести к глазной гипертензии и/или глаукомы с повреждением зрительного нерва, ухудшением остроты зрения и поля зрения, а также к образованию субкапсулярной катаракты задней камеры глаза. У пациентов, которым терапию кортикостероидами применяют в глаза длительно, необходимо регулярно и многократно контролировать внутриглазное давление. Особенно это важно для детей, поскольку риск возникновения повышенного внутриглазного давления, вызванного кортикостероидами, может быть больше у детей и появиться раньше, чем у взрослых. Риск возникновения повышенного внутриглазного давления, вызванного

кортикостероидами и/или риск образования катаракты, обусловленной применением кортикостероидов, увеличивается у предрасположенных пациентов (например у больных сахарным диабетом). Синдром Кушинга и/или угнетение функции надпочечников связаны с системной абсорбцией офтальмологического дексаметазона, могут появиться после интенсивной или длительной непрерывной терапии у предрасположенных пациентов, включая детей и пациентов, получавших ингибиторы СYP3A4, включая комбицистат и ритонавир. В этих случаях лечение следует прекращать постепенно. При системном и местном применении кортикостероидов возможны расстройства зрения. Если пациент имеет такие симптомы как нечеткость зрения или другие нарушения зрения, его следует направить к офтальмологу для оценки возможных причин, которые могут включать катаракту, глаукому или такие редкие болезни как центральная серозная хориоретинопатия (CSCR), которые наблюдались после применения системных и местных кортикостероидов. Кортикостероиды могут уменьшать резистентность к бактериальной, вирусной, грибковой или паразитарной инфекций и помешать выявлению таких инфекций и маскировать клинические признаки инфекции. При стойком образовании язв роговицы следует учитывать возможность грибковой инфекции. В случае возникновения грибковой инфекции терапию кортикостероидами следует прекратить. Длительное применение антибиотиков, таких как тобрамицин, может вызвать чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов, включая грибы. При возникновении суперинфекции необходимо начать соответствующую терапию. Кортикостероиды для офтальмологического применения могут замедлять заживление ран роговицы. Также известно, что НПВС для местного применения замедляют или задерживают заживление ран. Одновременное назначение НПВС для местного применения и стероидов для местного применения может увеличить риск возникновения осложнений при заживлении ран (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). При наличии заболеваний, которые приводят к истончению роговицы или склеры, местное применение стероидов может вызвать перфорацию. Не рекомендуется носить контактные линзы во время лечения воспаления или инфекции глаза. В состав лекарственного средства входит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаза и, как известно, обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами. В случае, если пациенту разрешено носить контактные линзы, его следует предупредить о том, что необходимо снимать контактные линзы перед применением препарата и подождать не менее 15 минут, прежде чем снова надеть контактные линзы.

Применение в период беременности или кормления грудью. Репродуктивная функция. Исследования, целью которых была оценка влияния тобрамицина и дексаметазона на репродуктивную функцию человека или животных, не проводили. Клинические данные для оценки влияния дексаметазона на мужскую или женскую репродуктивную функцию ограничены. При применении дексаметазона у крыс, сенсibilизированных к хорионическому гонадотропину, не было отмечено побочных эффектов со стороны репродуктивной системы.

Беременность. Данные по применению тобрамицина или дексаметазона беременным женщинам отсутствуют или их количество ограничено. После внутривенного введения беременным женщинам тобрамицин проникает через плаценту и влияет на плод. In utero тобрамицин не вызывает ототоксичности. Длительное или повторное применение кортикостероидов в период беременности ассоциируется с повышенным риском задержки внутриутробного развития. За младенцами, матери которых получали большие дозы кортикостероидов в период беременности, следует внимательно наблюдать относительно появления признаков гипoadrenalизма. Известно, что исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность после местного применения дексаметазона и системного применения дексаметазона и тобрамицина. Не рекомендуется применение лекарственного средства Тобифламин в период беременности. Период кормления грудью. После системного применения тобрамицин проникает в грудное молоко. Данные относительно

проникновения дексаметазона в грудное молоко отсутствуют. Неизвестно, попадает ли тобрамицин и дексаметазон в грудное молоко при местном офтальмологическом применении. Маловероятно, что после местного применения препарата тобрамицин и дексаметазон будут проявляться в грудном молоке или будут вызывать клинические эффекты у новорожденных. Нельзя исключать риска для ребенка, которого кормят грудью. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращения/воздержания от лечения учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от терапии для женщины. Поскольку многие лекарственные средства проникают в грудное молоко, следует рассмотреть возможность временного прекращения кормления грудью на время применения препарата.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Тобифламин, капли глазные, не влияет или имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Временное помутнение зрения или другие нарушения зрения могут влиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Если затуманивание зрения возникает во время закапывания, пациенту необходимо подождать, пока зрение прояснится, прежде чем управлять автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы. Для офтальмологического применения. Применение взрослым, включая пациентов пожилого возраста, и детям с 12 до 18 лет. По 1 или 2 капли закапывать в конъюнктивальный мешок (-ки) каждые 4-6 часов. Во время первых 24-48 часов дозу можно увеличивать до 1 или 2 капель каждые 2 часа. Частоту применения лекарственного средства следует постепенно уменьшать при улучшении клинических признаков. Следует быть внимательным и не прекращать терапию преждевременно. При тяжелых заболеваниях закапывать по 1 или 2 капли каждый час, пока воспаление не станет контролируемым, и постепенно уменьшать частоту применения до 1 или 2 капель каждые 2 часа в течение 3 дней; после этого закапывать по 1-2 капли каждые 4 часа в течение 5-8 дней и в конце – по 1-2 капли каждый день в течение 5-8 последних дней при необходимости. После операции по удалению катаракты доза составляет по 1 капле 4 раза в сутки, начиная с дня операции и продолжая в течение 24 дней. Лечение можно начать за день до операции по 1 капле 4 раза в сутки, продолжая закапывать по 1 капле после операции, и затем 4 раза в сутки в течение 23 дней. Если необходимо, частоту применения лекарственного средства можно увеличить до 1 капли каждые 2 часа в течение первых двух дней терапии. Рекомендуется постоянно контролировать внутриглазное давление. Рекомендуется нажать на участок носослезного отверстия и осторожно закрыть веки после закапывания. Это снижает системную абсорбцию препарата, введенного в глаз, что уменьшает вероятность возникновения системных побочных эффектов. Применение детям. Полученные данные подтверждают безопасность и эффективность применения препарата у детей от 1 года, которым применяли препарат в течение 7 дней для лечения поверхностных воспалений глаза бактериального происхождения. Возможно применение детям, которым необходимо провести хирургическое вмешательство по удалению катаракты. Применение при нарушениях функции печени или почек. Препарат Тобифламин не исследовали для этой категории пациентов. Однако из-за низкой системной абсорбции тобрамицина и дексаметазона после местного применения лекарственного средства нет необходимости в коррекции дозы. Способ применения. Перед использованием флакон следует хорошо взболтать. Для предупреждения загрязнения края капельницы и содержимого флакона необходимо соблюдать осторожность и не касаться век, прилегающих участков и других поверхностей краем флакона-капельницы. Хранить флакон в вертикальном положении.

Дети. Следует придерживаться рекомендаций врача при применении препарата детям с 1 года. Безопасность и эффективность применения детям до 1 года не установлены.

Передозировка. Учитывая характеристики данного лекарственного средства,

предназначенного для местного применения, не ожидается какого-либо токсического эффекта как при его применении в офтальмологии в рекомендованных дозах, так и при случайном проглатывании содержимого флакона. Возможны клинические признаки и симптомы передозировки препаратом (точечный кератит, эритема, повышенное слезотечение, отек и зуд век) могут быть подобными побочным эффектам, которые наблюдались у некоторых пациентов. В случае передозировки лекарственным средством Тобифламин при местном применении вымыть излишек препарата из глаза (глаз) теплой водой.

Побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями, которые возникали у менее чем 1 пациентов, были боль в глазах, повышенное внутриглазное давление, раздражение глаз и зуд глаз. Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактическая реакция. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль. Со стороны органов зрения: повышение внутриглазного давления, боль в глазах, зуд глаз, дискомфорт в глазах, раздражение глаз; кератит, аллергия глаз, затуманивание зрения, сухость глаз, гиперемия глаз, отек век, эритема век, мидриаз, повышенное слезотечение, язвенный кератит. Со стороны желудочно-кишечного тракта: дисгевзия; тошнота, дискомфорт в желудке. Со стороны кожи и подкожной ткани: сыпь, отек лица, зуд, мультиформная эритема. Со стороны эндокринной системы: синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников. Описание некоторых побочных реакций Длительное применение кортикостероидов местно в глаз может привести к повышению внутриглазного давления с последующим повреждением зрительного нерва, ухудшением остроты зрения и нарушением поля зрения, а также к образованию задней субкапсулярной катаракты и замедления заживления ран (см. раздел «Особенности применения»). Поскольку лекарственное средство содержит кортикостероид, то при наличии заболеваний, которые приводят к истончению роговицы или склеры, повышается риск перфорации особенно после длительного применения (см. раздел «Особенности применения»). Возможно развитие вторичных инфекций после применения комбинаций, содержащих кортикостероиды и антимикробные вещества. Грибковые инфекции роговицы особенно активно развиваются при длительном применении стероидов (см. раздел «Особенности применения»). У пациентов, которым проводили системную терапию с применением тобрамицина, возникали серьезные побочные реакции, включая нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность (см. раздел «Особенности применения»). Некоторые побочные реакции, такие как абразия роговицы, ухудшение зрения, отек конъюнктивы, нарушения со стороны век, выделения из глаз, зуд век, крапивница, дерматит, мадароз, лейкодерма, сухость кожи наблюдались во время терапии тобрамицином. Побочные реакции, такие как кератоконъюнктивит, окраска роговицы, фотофобия, образование чешуек по краям век, снижение остроты зрения, эрозия роговицы, птоз век наблюдались во время терапии дексаметазоном. У некоторых пациентов возможна реакция повышенной чувствительности к аминогликозидам, при местном применении (см. раздел «Особенности применения»).

Срок годности. 2 года. После вскрытия флакона срок хранения не более 4 недель.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 5 мл во флаконе полиэтиленовом с капельницей и контролем первого вскрытия, по 1 флакону в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД» (производство с продукции in bulk «Рафарм С.А.», Греция). Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности. 04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua. *Дата последнего просмотра.* 13.09.2019

