

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

ТОБІФЛАМІН

Склад: діючі речовини: тобраміцин, дексаметазон; 1 мл суспензії містить тобраміцину 3,0 мг та дексаметазону 1,0 мг; допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат, натрію хлорид, натрію сульфат безводний, тилоксапол, гідроксіетилцелюлоза, сірчана кислота та/або натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: біла однорідна суспензія.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні та протимікробні засоби у комбінації. Кортикостероїди та протимікробні засоби у комбінації.

Код АТХ S01C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Дексаметазон Ефективність кортикостероїдів для лікування протизапальних станів ока добре відома. Кортикостероїди досягають своєї протизапальної дії шляхом пригнічення адгезії молекул до ендотеліальних клітин судин, циклооксигенази I або II, та виділення цитокінів. У результаті цього зменшується утворення медіаторів запалення та пригнічується адгезія циркулюючих лейкоцитів до судинного ендотелію, що запобігає їх проникненню у запалені тканини ока. Дексаметазон чинить виражену протизапальну дію зі зменшеною мінералокортикоїдною активністю порівняно з деякими іншими стероїдами та є одним з найбільш сильнодіючих протизапальних засобів. Тобраміцин Тобраміцин - це високоактивний швидкодіючий бактерицидний антибіотик групи аміноглікозидів, що протидіє як грамположитивним, так і грамнегативним мікроорганізмам. Його механізм дії пов'язаний з пригніченням комплексу поліпептидів та синтезу у рибосомах бактеріальних клітин. Загалом дія тобраміцину описана *in vitro* шляхом визначення мінімальної пригнічувальної концентрації (МПК), що визначає активність антибіотика щодо кожного виду бактерій. Оскільки МПК тобраміцину дуже низька проти більшості очних патогенних організмів, то він вважається антибіотиком широкого спектра дії. Були визначені критичні значення МПК, що визначають чутливість або резистентність бактеріальної культури до певного антибіотика. Існуюче критичне значення МПК для тобраміцину щодо відповідних видів бактерій враховує властиву чутливість видів, а також максимальну концентрацію та фармакокінетичні значення залежності час/концентрація, виміряні у сироватці крові після перорального застосування. Визначення цих критичних значень, що поділяє мікроорганізми на чутливі та резистентні, використовували для визначення клінічної ефективності антибіотиків, що застосовувалися системно. Однак при місцевому застосуванні антибіотика у високих концентраціях безпосередньо на місце інфекції визначення критичних значень не використовується. Більшість мікроорганізмів, які можна було б класифікувати як стійкі, шляхом визначення критичних значень при системному застосуванні, насправді добре реагують на місцеве лікування. З метою профілактики є можливість призупинити розвиток таких мікроорганізмів, які спричиняють інфекцію. Відомо, що під час клінічних досліджень розчин тобраміцину, що застосовували місцево, виявив ефективність проти багатьох існуючих штамів патогенних для очей організмів у пацієнтів, які брали участь у дослідженнях. Вважається, що деякі з цих патогенних для очей організмів є стійкими, базуючись на визначенні критичних значень при системному

застосуванні. Під час клінічних досліджень було продемонстровано, що тобраміцин є ефективним для лікування поверхневих інфекцій ока, спричинених нижчезазначеними патогенними мікроорганізмами. Грампозитивні бактерії *Staphylococcus aureus* (чутливі до метициліну або резистентні*) *Staphylococcus epidermidis* (чутливі до метициліну або резистентні*) Інші коагулазо-негативні види *Staphylococcus* *Streptococcus pneumoniae* (чутливі до пеніциліну або резистентні*) Інші види *Streptococcus* * Фенотип резистентності бета-лактамів (тобто метициліну; пеніциліну) не пов'язаний із фенотипом резистентності аміноглікозидів та обидва не пов'язані з вірулентністю та фенотипами патогенних організмів. Виявлено, що багато стафілококів, стійких до метициліну, є стійкими до тобраміцину (та до інших аміноглікозидних антибіотиків). Однак ці стійкі стафілококові культури (як визначено критичними значеннями МПК) зазвичай з успіхом реагують на лікування тобраміцином, що застосовується місцево. Грамнегативні бактерії *Acinetobacter* spp. *Citrobacter* spp. *Enterobacter* spp. *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella pneumoniae* *Moraxella* spp. *Morganella morganii* *Proteus mirabilis* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* Дослідження чутливості бактерій продемонстрували, що у деяких випадках мікроорганізми, стійкі до гентаміцину, залишаються чутливими до тобраміцину. У значної частини мікрофлори резистентність до тобраміцину ще не розвинулася; однак бактеріальна резистентність може розвинутиися під час тривалого застосування. Можливе виникнення перехресної чутливості до інших аміноглікозидних антибіотиків. У разі виникнення підвищеної чутливості при застосуванні препарату слід припинити його застосування та провести відповідне лікування.

Фармакокінетика. Дексаметазон Системний вплив дексаметазону після місцевого офтальмологічного застосування очних крапель низький. Рівні пікових концентрацій у плазмі крові коливаються від 220 до 888 пг/мл (у середньому 555 ± 217 пг/мл) після закапування однієї краплі препарату в кожне око 4 рази на добу послідовно протягом двох днів. Дексаметазон виводиться з організму шляхом метаболізму. Приблизно 60 дози виділяється у сечу у вигляді 6- β -гідроксидексаметазону. Незмінений дексаметазон у сечі не був виявлений. Період напіввиведення з плазми крові відносно короткий – 3-4 години. Дексаметазон приблизно на 77-84 зв'язується з альбуміном сироватки крові. Кліренс коливається від 0,111 до 0,225 л/год/кг та об'єм розподілу коливається від 0,576 до 1,15 л/кг. Біодоступність при пероральному застосуванні становить приблизно 70 Тобраміцин Системний вплив тобраміцину після місцевого офтальмологічного застосування очних крапель низький. Рівні концентрації тобраміцину у плазмі крові не піддавалися кількісному визначенню у 9 з 12 пацієнтів, які застосовували препарат по 1 краплі у кожне око 4 рази на добу послідовно протягом двох днів. Найбільший вимірюваний рівень становив 0,25 мкг/мл, що у 8 разів нижче, ніж концентрація 2 мкг/мл, яка, як відомо, знаходиться нижче межі ризику виникнення нефротоксичності. Тобраміцин швидко та активно екскретується у сечу шляхом гломерулярної фільтрації, головним чином у незмінену стані. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 2 години з кліренсом 0,04 л/год/кг та об'ємом розподілу 0,26 л/кг. Зв'язування білка плазми крові з тобраміцином є незначним – менше 10 Біодоступність при пероральному застосуванні тобраміцину низька (< 1 .

Клінічні характеристики.

Показання. Запалення очей у пацієнтів, чутливих до стероїдів, при яких показане застосування кортикостероїдів та існує поверхнева бактеріальна інфекція або ризик розвитку бактеріальної інфекції ока. Ці запальні процеси можуть виникнути після хірургічного втручання або можуть бути спричинені інфекцією, потраплянням в око стороннього тіла або очною травмою.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента лікарського засобу. Кератит, спричинений вірусом *herpes simplex*. Коров'яча віспа, вітряна

віспа та інші вірусні інфекції рогівки та кон'юнктиви. Грибкові захворювання структур ока або неліковані паразитарні інфекції ока. Мікобактеріальні інфекції ока.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Одночасне призначення стероїдів для місцевого застосування та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для місцевого застосування може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран рогівки. Супутнє та/або послідовне застосування антибіотиків групи аміноглікозидів (таких як тобраміцин) та інших системних пероральних або лікарських засобів для місцевого застосування, які мають токсичний (шкідливий) вплив на нервову систему, органи слуху або нирки, може призвести до адитивної токсичності, тому, якщо це можливо, слід уникати такого застосування. У пацієнтів, які отримували ритонавір, концентрація дексаметазону у плазмі крові може підвищитися (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо місцево застосовувати більше одного офтальмологічного засобу, інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин. Очні мазі слід застосовувати в останню чергу. СУРЗА4 інгібітори (в тому числі ритонавір та комбіцистат) можуть знижувати кліренс дексаметазону та посилювати ефект пригнічення надниркових залоз/синдром Кушинга. Слід уникати таких комбінацій, крім випадків, коли користь переважає ризик збільшення системних побічних ефектів кортикостероїдів, у цьому випадку слід проводити ретельний моніторинг системних ефектів кортикостероїдів у пацієнтів.

Особливості застосування. Тільки для офтальмологічного застосування. У деяких пацієнтів можлива підвищена чутливість до аміноглікозидів, що застосовуються місцево. Тяжкість реакцій підвищеної чутливості може варіюватися від локальних ефектів до генералізованих реакцій, таких як еритема, свербіж, кропив'янка, шкірні висипи, анафілаксія, анафілактоїдні реакції або бульозні реакції. У разі виникнення реакції підвищеної чутливості слід припинити застосування лікарського засобу. Можливе виникнення перехресної підвищеної чутливості до інших аміноглікозидів. Слід розглянути вірогідність того, що пацієнти з підвищеною чутливістю до тобраміцину при місцевому застосуванні можуть також бути чутливими і до інших аміноглікозидів, які призначаються місцево або системно. Повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність та нефротоксичність, у пацієнтів, які отримували системну терапію аміноглікозидами. При одночасному застосуванні з системними аміноглікозидами слід бути обережним. Тривале лікування кортикостероїдами для місцевого офтальмологічного застосування може призвести до очної гіпертензії та/або глаукоми з ушкодженням зорового нерва, погіршенням гостроти зору та поля зору, а також до утворення субкапсулярної катаракти задньої камери ока. У пацієнтів, яким терапію кортикостероїдами застосовують в око тривало, необхідно регулярно та багаторазово контролювати внутрішньоочний тиск. Особливо це є важливим для дітей, оскільки ризик виникнення підвищеного внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами, може бути більшим у дітей та з'явитися раніше, ніж у дорослих. Ризик виникнення підвищеного внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами, та/або ризик утворення катаракти, зумовленої застосуванням кортикостероїдів, збільшується у схильних до цього пацієнтів (наприклад у хворих на цукровий діабет). Синдром Кушинга та/або пригнічення функції надниркових залоз пов'язані з системною абсорбцією офтальмологічного дексаметазону, можуть з'явитися після інтенсивної або тривалої безперервної терапії у схильних пацієнтів, включаючи дітей та пацієнтів, які отримували інгібітори СУРЗА4, включаючи комбіцистат і ритонавір. У цих випадках лікування слід припиняти поступово. При системному та місцевому застосуванні кортикостероїдів можливі розлади зору. Якщо пацієнт має такі симптоми як розмитість зору або інші порушення зору, його слід направити до офтальмолога для оцінки можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або такі рідкісні хвороби як центральна серозна хоріоретинопатія (CSCR), які спостерігалися після застосування системних та місцевих кортикостероїдів. Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до бактеріальної,

вірусної, грибкової або паразитарної інфекції та завадити виявленню таких інфекцій і маскувати клінічні ознаки інфекції. При стійкому утворенні виразок рогівки слід враховувати можливість грибкової інфекції. У разі виникнення грибкової інфекції терапію кортикостероїдами слід припинити. Тривале застосування антибіотиків, таких як тобраміцин, може спричинити надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. При виникненні суперінфекції необхідно розпочати відповідну терапію. Кортикостероїди для офтальмологічного застосування можуть сповільнювати загоєння ран рогівки. Також відомо, що НПЗЗ для місцевого застосування уповільнюють або затримують загоєння ран. Одночасне призначення НПЗЗ для місцевого застосування і стероїдів для місцевого застосування може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При наявності захворювань, що призводять до потоншення рогівки або склери, місцеве застосування стероїдів може спричинити перфорацію. Не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування запалення або інфекції ока. До складу лікарського засобу входить бензалконію хлорид, що може спричинити подразнення ока і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. У разі, якщо пацієнту дозволено носити контактні лінзи, його слід попередити про те, що необхідно знімати контактні лінзи перед застосуванням препарату і зачекати щонайменше 15 хвилин, перш ніж знову одягнути контактні лінзи.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Репродуктивна функція. Дослідження, метою яких була оцінка впливу тобраміцину та дексаметазону на репродуктивну функцію людини або тварин, не проводили. Клінічні дані для оцінки впливу дексаметазону на чоловічу або жіночу репродуктивну функцію обмежені. При застосуванні дексаметазону у щурів, сенсibilізованих до хоріонічного гонадотропіну, не було відзначено небажаних явищ з боку репродуктивної системи. *Вагітність.* Дані щодо застосування тобраміцину або дексаметазону вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Після внутрішньовенного введення вагітним жінкам тобраміцин проникає через плаценту і впливає на плід. In utero тобраміцин не спричиняє ототоксичності. Тривале або повторне застосування кортикостероїдів у період вагітності асоціюється зі збільшеним ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку. За немовлятами, матері яких отримували великі дози кортикостероїдів під час вагітності, слід уважно спостерігати щодо появи ознак гіпоадrenalізму. Відомо, що дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність після місцевого застосування дексаметазону та системного застосування дексаметазону і тобраміцину. Не рекомендується застосовувати лікарського засобу Тобіфламін у період вагітності. *Період годування груддю.* Після системного застосування тобраміцин проникає у грудне молоко. Дані щодо потрапляння дексаметазону у грудне молоко відсутні. Невідомо, чи потрапляє тобраміцин та дексаметазон у грудне молоко при місцевому офтальмологічному застосуванні. Малоімовірно, що після місцевого застосування препарату тобраміцин і дексаметазон будуть виявлятися у грудному молоці або будуть спричиняти клінічні ефекти у новонароджених. Не можна виключати ризику для дитини, яку годують груддю. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування з огляду на користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко, слід розглянути можливість тимчасового припинення годування груддю на час застосування препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Тобіфламін, краплі очні, не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, поки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Для офтальмологічного застосування. Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку, та дітям віком від 12 до 18 років. По 1 або 2 краплі закапувати у кон'юнктивальний мішок (-ки) кожні 4-6 годин. Під час перших 24-48 годин дозу можна збільшувати до 1 або 2 крапель кожні 2 години. Частоту застосування лікарського засобу слід поступово зменшувати при поліпшенні клінічних ознак. Слід бути уважним та не припиняти терапію передчасно. При тяжких захворюваннях закапувати по 1 або 2 краплі кожну годину, поки запалення не стане контрольованим, та поступово зменшувати частоту застосування до 1 або 2 крапель кожні 2 години протягом 3 днів; після цього закапувати по 1-2 краплі кожні 4 години протягом 5-8 днів та наприкінці – по 1-2 краплі кожного дня протягом 5-8 останніх днів у разі необхідності. Після операції з видалення катаракти доза становить по 1 краплі 4 рази на добу, починаючи з дня операції та продовжуючи протягом 24 днів. Лікування можна розпочати за день до операції з 1 краплі 4 рази на добу, продовжуючи закапувати по 1 краплі після операції, та потім 4 рази на добу протягом 23 днів. Якщо необхідно, частоту застосування лікарського засобу можна збільшити до 1 краплі кожні 2 години протягом перших двох днів терапії. Рекомендується постійно контролювати внутрішньоочний тиск. Рекомендується натиснути на ділянку нососльозового отвору та обережно закрити повіки після закапування. Це знижує системну абсорбцію препарату, введеного в око, що зменшує вірогідність виникнення системних побічних ефектів. Застосування дітям. Отримані дані підтверджують безпеку та ефективність застосування препарату дітям віком від 1 року, яким застосовували препарат протягом 7 днів для лікування поверхневих запалень ока бактеріального походження. Можливе застосування дітям, яким необхідно провести хірургічне втручання з видалення катаракти. Застосування при порушеннях функції печінки або нирок. Препарат Тобіфламін не досліджували для цієї категорії пацієнтів. Однак через низьку системну абсорбцію тобраміцину та дексаметазону після місцевого застосування лікарського засобу немає необхідності в коригуванні дози. Спосіб застосування. Перед використанням флакон слід добре збовтати. Для попередження забруднення края крапельниці та вмісту флакона необхідно дотримуватись обережності та не торкатися повік, прилеглих ділянок та інших поверхонь краєм флакона-крапельниці. Зберігати флакон у вертикальному положенні.

Діти. Слід дотримуватись рекомендацій лікаря при застосуванні препарату дітям віком від 1 року. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 1 року не встановлені.

Передозування. Зважаючи на характеристики даного лікарського засобу, призначеного для місцевого застосування, не очікується будь-якого токсичного ефекту як при його застосуванні в офтальмології в рекомендованих дозах, так і при випадковому проковтуванні вмісту флакона. Можливі клінічні ознаки та симптоми передозування препаратом (точковий кератит, еритема, підвищена сльозотеча, набряк та свербіж повік) можуть бути подібними до побічних ефектів, що спостерігалися у деяких пацієнтів. У разі передозування лікарським засобом Тобіфламін при місцевому застосуванні вимити надлишок препарату з ока (очей) теплою водою.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, які виникали у менш ніж 1 пацієнтів, були біль в очах, підвищений внутрішньоочний тиск, подразнення очей та свербіж очей. З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактична реакція. З боку нервової системи: запаморочення, головний біль. З боку органів зору: підвищення внутрішньоочного тиску, біль в очах, свербіж очей, дискомфорт в очах, подразнення очей; кератит, алергія очей, затуманення зору, сухість очей, гіперемія очей, набряк повік, еритема повік, мідріаз, підвищена сльозотеча, виразковий кератит. З боку шлунково-кишкового тракту: дисгевзія; нудота, дискомфорт у шлунку. З боку шкіри та підшкірної тканини: висип, набряк обличчя, свербіж, мультиформна еритема. З боку ендокринної системи: синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз. Опис деяких побічних реакцій Тривале застосування кортикостероїдів місцево в око може призвести до підвищення внутрішньоочного тиску з подальшим ушкодженням зорового

нерва, погіршенням гостроти зору і порушенням поля зору, а також до утворення задньої субкапсулярної катаракти та уповільнення загоєння ран (див. розділ «Особливості застосування»). Оскільки лікарський засіб містить кортикостероїд, то при наявності захворювань, що призводять до потоншення рогівки або склери, підвищується ризик перфорації особливо після довготривалого застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Можливий розвиток вторинних інфекцій після застосування комбінацій, що містять кортикостероїди та антимікробні речовини. Грибкові інфекції рогівки особливо активно розвиваються при тривалому застосуванні стероїдів (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів, яким здійснювали системну терапію із застосуванням тобраміцину, виникали серйозні побічні реакції, включаючи нейротоксичність, ототоксичність і нефротоксичність (див. розділ «Особливості застосування»). Деякі побічні реакції, такі як абразія рогівки, погіршення зору, набряк кон'юнктиви, порушення з боку повік, виділення з очей, свербіж повік, кропив'янка, дерматит, мадароз, лейкодерма, сухість шкіри спостерігались під час терапії тобраміцином. Побічні реакції, такі як кератокон'юнктивіт, забарвлення рогівки, фотофобія, утворення лусочок по краях повік, зниження гостроти зору, ерозія рогівки, птоз повік спостерігались під час терапії дексаметазоном. У деяких пацієнтів можлива реакція підвищеної чутливості до аміноглікозидів, при місцевому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки. Після розкриття флакона термін зберігання не більше 4 тижнів.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 мл у флаконі поліетиленовому з крапельницею та контролем першого розкриття, по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД» (виробництво з продукції in bulk «Рафарм С.А.», Греція).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua. Дата останнього перегляду.

