Народна аптека

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОБІФЛАМІН

(TOBIFLAMIN)

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 грампозитивним, 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 випадк ах мікроорганізми, стійкі до гентаміцину, залишаються чутливими до тобр аміцину. У значної частини мікрофлори резистентність до тобраміцину ще не розвинулася; однак бактеріальна резистентність може розвинутися 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 незміненому 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.

CYP3A4 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 аміноглігозидами. 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 CYP3A4, 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 інфекцій 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 потоншання 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, сенсибілізованих 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 гіпоадреналізму. Відомо, що дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність після місцевого застосування дексаметазону та системного застосування дексаметазону і тобраміцину.

Не рекомендується застосовування 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. Малоймовірно, 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 потоншання 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 спостерігалися 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.

Народна аптека

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.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ТОБИФЛАМИН

(TOBIFLAMIN)

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, гидроксиэтилцеллюлоза, 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 противовоспалительных 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 сидьнодействующих 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 микроорганиз-мами.

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, применяемые 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*.

- Коровья 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.

CYP3A4 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 аминоглигозидами. 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 CYP3A4, 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, сенсибилизированных 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 гипоадренализма. 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/воздержа- ния 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 проясниться, 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 ºС.

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.

Народна аптека

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.