

67
76

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
№ 2771 від 02.12.2020
Реєстраційне посвідчення
№ УА/18426/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛОТЕП
(ЛОТЕР™)

Склад:

діюча речовина: лотепреднолу етабонат, тобраміцин;
1 мл суспензії очної містить 5 мг лотепреднолу етабонату (0,5 %) та 3 мг тобраміцину (0,3 %);
допоміжні речовини: динатрію едетат дигідрат, гліцерин, повідон, тилоксапол, бензалконію хлорид, 50 % розчин, вода очищена, сірчана кислота, натрію гідроксид.
Лікарська форма. Краплі очні, суспензія.
Основні фізико-хімічні властивості: суспензія від білого до майже білого кольору.
Фармакотерапевтична група.
Кортикостероїди та антибактеріальні засоби. Код АТХ: S01CA.

Фармакологічні властивості.

Лотеп (офтальмологічна суспензія лотепреднолу етабонату та тобраміцину) — це стерильний протизапальний кортикостероїдний і протиінфекційний комбінований препарат для багатократного місцевого офтальмологічного застосування.

Фармакодинаміка

Кортикостероїди пригнічують запальну реакцію до різних збудників та, ймовірно, затримують або уповільнюють одужання. Вони інгібують набряк, відкладення фібрину, розширення капілярів, міграцію лейкоцитів, проліферацію капілярів, проліферацію фібробластів, відкладення колагену та утворення рубців, пов'язаних із запаленням. Загальноприйнятого пояснення механізму дії очних кортикостероїдів немає. Однак вважається, що кортикостероїди діють шляхом індукції білків, що інгібують фосфоліпазу А2, які називають ліпокортинами. Вважається, що ці білки контролюють біосинтез потужних медіаторів запалення, таких як простагландини та лейкотрієни, інгібуючи вивільнення загального попередника арахідонової кислоти. Арахідонова кислота вивільнюється з мембранних фосфоліпідів за допомогою фосфоліпази А2. Кортикостероїди здатні викликати підвищення внутрішньоочного тиску. Лотепреднолу етабонат структурно схожий з іншими кортикостероїдами. Це високорозчинний ліпід, що підсилює його проникнення в клітини. Лотепреднолу етабонат синтезується за рахунок структурних модифікацій сполук, пов'язаних з преднізолоном, а у доклінічних

дослідженнях метаболізму in vivo та in vitro він широко метаболізується до неактивних метаболітів карбонової кислоти.

Антибактеріальний компонент (тобраміцин) включений в комбінацію для забезпечення дії проти чутливих мікроорганізмів. Дослідження in vitro продемонстрували, що тобраміцин активний проти чутливих штамів таких мікроорганізмів: Стафілококи, включно з *S. aureus* та *S. epidermidis* (коагулазопозитивні та коагулазонегативні), зокрема штамми, стійкі до пеніциліну; Стрептококи, зокрема деякі бета-гемолітичні види групи А, деякі негемолітичні та деякі *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, більшість штамів *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* та *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus*, а також деякі види *Neisseria*.

Фармакокінетика.

Абсорбція: Лотепреднолу етабонат проникає у внутрішньоочну рідину. Результати були отримані після введення по одній краплі в кожне око 0,5 % офтальмологічної суспензії лотепреднолу етабонату 8 разів на добу протягом 2 днів або 4 рази на добу протягом 42 днів. Таким чином, 0,5 % лотепреднолу етабонат має обмежену (<1 нг/мл) системну абсорбцію.

Немає даних про ступінь системної абсорбції тобраміцину після очного введення; однак відомо, що певна системна абсорбція може відбуватися при застосуванні офтальмологічних препаратів.

Розподіл: У здорових добровольців рівні лотепреднолу етабонату та $\Delta 1$ етабонату кортієнової кислоти (PJ 91), його основного неактивного метаболіту, в плазмі крові були нижче межі кількісного визначення (1 нг/мл) у всіх часових точках відбору проб.

Метаболізм: Основним неактивним метаболітом лотепреднолу етабонату є $\Delta 1$ етабонат кортієнової кислоти (PJ 91).

Виведення: Через обмежену системну абсорбцію препарату Лотеп дані щодо виведення при місцевому застосуванні відсутні.

Доклінічні дані з безпеки.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності. Довготривалі дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу лотепреднолу етабонату або тобраміцину не проводилися. За допомогою тесту Еймса in vitro, аналізу тимідинкінази в лімфомі мишей, аналізу хромосомних аберацій у лімфоцитах людини або мікроядерного тесту на мишах in vivo не було виявлено ознак генотоксичності лотепреднолу етабонату.

Пероральне застосування лотепреднолу етабонату в самців і самок щурів у дозах 50 мг/кг/доба та 25 мг/кг/доба відповідно (що в 500 і 250 разів відповідно перевищує максимальну клінічну дозу) до та під час спаровування не погіршувало їхню фертильність. У дослідженнях підшкірного застосування тобраміцину в щурів у дозі 100 мг/кг/доба (що в 1700 разів перевищує максимальну добову клінічну дозу) не було виявлено порушень фертильності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Лотеп показаний при стероїд-чутливих запальних захворюваннях очей, при яких показані кортикостероїди і є поверхнева бактеріальна очна інфекція або існує ризик бактеріальної очної інфекції. В офтальмології кортикостероїди показані при запальних захворюваннях пальпебральної та бульбарної частин кон'юнктиви, рогівки та переднього сегмента очного яблука, таких як: алергічний кон'юнктивіт, розацеа, поверхневий точковий кератит, кератит, викликаний вірусом оперізуючого герпесу, ірит, цикліт і деякі інфекційні кон'юнктивіти, при яких ризик застосування стероїдів незначний у порівнянні з користю від зменшення набряку та запалення. Вони також показані при хронічному передньому увеїті та

пошкодження рогівки хімічними, радіаційними та термічними опіками або сторонніми тілами.

Застосування кортикостероїдів у комбінації з протиінфекційними засобами показане, якщо є високий ризик виникнення поверхневої очної інфекції або якщо є підозра, що в око потрапила потенційно небезпечна кількість бактерій.

Протиінфекційний компонент конкретно цього препарату (тобраміцин) ефективно діє проти таких поширених бактеріальних збудників очних інфекцій: стафілококи, включно з *S. aureus* і *S. epidermidis* (коагулазопозитивні та коагулазонегативні), включно зі штамми, стійкими до пеніциліну; стрептококи, включно з деякими бета-гемолітичними видами групи А, деякими негемолітичними видами та деякими штамми *Streptococcus pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, більшістю штамів *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* та *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus*, а також деякими видами *Neisseria*.

Противоказання.

Препарат Лотеп, як і інші стероїдні протиінфекційні офтальмологічні комбіновані препарати, протипоказаний при більшості вірусних захворювань рогівки та кон'юнктиви, зокрема при епітеліальному кератиті (деревовидному кератиті), спричиненому вірусом простого герпесу, вакцинії, вітряній віспі, а також при мікобактеріальній інфекції ока та грибкових захворюваннях структур ока. Препарат Лотеп протипоказаний людям з відомою або підозрюваною гіперчутливістю до будь-яких інгредієнтів цього препарату та до інших кортикостероїдів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає даних про системні та офтальмологічні взаємодії лікарських засобів, пов'язаних із місцевим офтальмологічним застосуванням препарату Лотеп.

Особливості застосування.

- Тільки для офтальмологічного застосування
- Не застосовувати для ін'єкцій в очі.
- Тривале застосування кортикостероїдів може спричинити глаукому з пошкодженням зорового нерва, порушенням гостроти та полів зору, а також з утворенням задньої субкапсулярної катаракти. Стероїди слід застосовувати з обережністю при наявності глаукоми.
- У деяких пацієнтів може спостерігатися чутливість до місцевих аміноглікозидів. Застосування цього препарату слід припинити, якщо при цьому розвивається підвищена чутливість.
- Тривале застосування кортикостероїдів може спричинити пригнічення імунної відповіді та збільшити ймовірність розвитку вторинних інфекцій ока. При хворобах, що спричиняють стоншення рогівки або склери, кортикостероїди для місцевого застосування можуть сприяти виникненню виразок. При гострих гнійних захворюваннях ока стероїди можуть маскувати або ускладнювати перебіг існуючої інфекції.
- Застосування очних стероїдів може продовжити перебіг та посилити тяжкість багатьох очних вірусних інфекцій (включно з простим герпесом). Застосування кортикостероїдів при лікуванні хворих з простим герпесом в анамнезі потребує великої обережності.
- Використання стероїдів після операції з усунення катаракти може уповільнити одужання і збільшити частоту утворення фільтраційних подушок.
- Лікаряю слід робити перше призначення та продовжувати застосування препарату через 14 днів тільки після обстеження пацієнта за допомогою спеціальних приладів, що дозволяють

отримати збільшене зображення ока, таких як дослідження щілинною лампою (біомікроскопія) та, за необхідності, з фарбуванням флуоресцеїном.

- Якщо ознаки та симптоми не поліпшуються через 2 дні, слід повторно оцінити стан пацієнта.
- Якщо цей препарат застосовується протягом 10 днів або довше, слід контролювати внутрішньоочний тиск, навіть якщо це може бути складно у дітей і пацієнтів, які відмовляються від співпраці.
- Грибкові інфекції рогівки особливо схильні до розвитку на фоні тривалого локального застосування стероїдів. Грибкову інвазію слід враховувати при будь-яких стійких виразках рогівки, при яких застосовувався або застосовується стероїд. За потреби слід проводити забір грибкових культур.
- Як і у випадку з іншими антибіотиками, тривале застосування може призвести до зростання рівня резистентності мікроорганізмів, зокрема грибків. При появі ознак суперінфекції слід розпочати відповідну терапію.

- При застосуванні препарату Лотеп, щоб уникнути забруднення, наконечник крапельниці не повинен торкатися жодної поверхні. У разі появи болю, посилення почервоніння, свербіж або запалення слід звернутися до лікаря.

- Лікарський засіб слід використати протягом 30 днів після відкриття флакону, а потім викинути.

- При одночасному застосуванні місцевого очного тобраміцину та системному лікуванні аміноглікозидними антибіотиками, слід з обережністю стежити за їх загальною концентрацією в сироватці крові.

- Бензалконію хлорид може спричинити подразнення очей. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Слід знімати контактні лінзи перед застосуванням препарату та знову використовувати їх не менш ніж через 15 хвилин. Відомо, що він викликає зміну кольору м'яких контактних лінз.

Пацієнти літнього віку

Немає даних про місцеве офтальмологічне застосування у цій популяції. В цілому не спостерігалось різниці в ефективності та безпеці препарату між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами.

Діти

Було проведено два дослідження для оцінки безпеки та ефективності препарату Лотеп (офтальмологічна суспензія лотепреднолу етабонату та тобраміцину) у дітей віком від нуля до шести років; одне дослідження було проведено у пацієнтів із запаленням повік, а друге — у пацієнтів із блефарокон'юнктивітом.

У дослідженні за участю пацієнтів із запаленням повік препарат Лотеп з теплими компресами не продемонстрував ефективності порівняно із наповнювачем з теплими компресами. Протягом 14 днів пацієнтам лікували запалення повік за допомогою теплих компресів та препарату Лотеп або наповнювача. Більшість пацієнтів в обох групах лікування показали зменшення запалення повік.

У дослідженні за участю пацієнтів з блефарокон'юнктивітом препарат Лотеп не продемонстрував ефективності порівняно із наповнювачем, офтальмологічною суспензією лотепреднолу етабонату або офтальмологічним розчином тобраміцину. На 15 день між групами лікування блефарокон'юнктивіту не було різниці в середній зміні від вихідного рівня. В обох дослідженнях не було відмінностей в оцінках безпеки між групами лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних досліджень на тваринах недостатньо, щоб оцінити вплив на перебіг вагітності та/або розвиток ембріону/плоду та/або пологи та/або постнатальний розвиток. Потенційний ризик для людини невідомий. Адекватні або добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводилися. Препарат Лотеп можна застосовувати в період вагітності у випадках, коли потенційна користь від застосування переважає потенційні ризики для плоду.

Годування груддю

Невідомо, чи може місцеве офтальмологічне застосування кортикостероїдів викликати значну системну абсорбцію, що утворить кількість препарату, яка може бути виявлена у грудному молоці. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату Лотеп у жінок, що годують груддю.

Репродуктивна здатність/фертильність

Не зафіксовано жодного впливу на репродуктивну здатність/фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Будь-яких досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами не проводили. Як і при застосуванні інших офтальмологічних засобів, можлива тимчасова нечіткість зору, що може впливати на здатність керування автотранспортом або іншими механізмами. В такому випадку пацієнтам не слід керувати автомобілем або користуватися технікою, поки їх зір не проясниться.

Спосіб застосування та дози.

Закапувати по 1–2 краплі у кон'юнктивальний мішок ураженого ока кожні 4–6 годин. Протягом перших 24–48 годин дозування можна збільшувати на 1 краплю кожні 1–2 години. Частоту слід зменшувати поступово, відповідно до поліпшення клінічних ознак. Слід дотримуватися обережності, щоб не припинити терапію передчасно.

Спосіб застосування:

Перед використанням енергійно струсити.

Цей препарат призначений лише для офтальмологічного застосування. Лікаря слід робити первісне призначення та продовження застосування ліків через 14 днів тільки після обстеження пацієнта за допомогою спеціальних приладів, що дозволяють отримати збільшене зображення ока, такі як дослідження щілинною лампою (біомікроскопія) та, за необхідності, фарбуванням флуоресцеїном.

Якщо ознаки та симптоми не поліпшуються через 2 дні, слід повторно оцінити стан пацієнта. Щоб уникнути забруднення, наконечник крапельниці не повинен торкатися жодної поверхні. У разі появи болю, посилення почервоніння, свербіння або запалення слід звернутися до лікаря.

Передозування.

Клінічні ознаки та симптоми передозування препаратом Лотеп можуть нагадувати побічні реакції, які спостерігаються у деяких пацієнтів (точковий кератит, гіперемія, підвищена сльозотеча, набряки та свербіж повік).

Побічні реакції.

Дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10 000) та невідомо (не можна визначити з наявних даних).

Порушення з боку органів зору

Часто: Ін'єкція склери, поверхневий точковий кератит, підвищення внутрішньоочного тиску, печіння та поколювання при закапуванні, підвищена чутливість з гіперемією кон'юнктиви та свербіж ока, локалізована очна токсичність, зокрема гіперемія кон'юнктиви.

Нечасто: Порушення зору, виділення, свербіж, розлад сльозовиділення, світлобоязнь, відкладення на рогівці, дискомфорт в очах, захворювання повік та інші невизначені захворювання очей.

Рідко: Підвищений внутрішньоочний тиск, який може бути пов'язаний з рідкісними пошкодженнями зорового нерва, порушенням гостроти та полів зору, утворенням задньої субкапсулярної катаракти, затримкою загоєння ран та вторинною інфекцією очей, спричинених патогенами, зокрема простим герпесом, та перфорацією очного яблука у місцях стоншення рогівки або склери.

Невідомо: Розвиток вторинної інфекції, грибкових інфекцій.

З боку нервової системи

Часто: Головний біль.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу.

Термін придатності.

24 місяці. Після першого відкриття - зберігати не більше 16 днів.

Умови зберігання.

Зберігати у вертикальному положенні при температурі від 15°C до 25 °C. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття : зберігати у вертикальному положенні при температурі від 15°C до 25 °C. Не заморожувати.

Несумісність

Оскільки відсутні дослідження сумісності, не можна змішувати цей препарат з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

по 5 мл у пляшці з крапельницею, по 1 пляшці з крапельницею у картонній коробці

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Бауш енд Ломб Інкорпорейтед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності .8500 Хідден Рівер Парквей Тампа, FL 33637, Сполучені Штати Америки.

Дата останнього перегляду.

Іван Іванович
Михайлович М.В.
18.09.2020