

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
№1857 від 31 08 2021  
Реєстраційне посвідчення  
UA/18724/01/01

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ЛОТЕМАКС®**  
**(LOTEMAX®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* лотепреднолу етабонат;

1 г гелю містить 5 мг лотепреднолу етабонату (0,5 %);

*допоміжні речовини:* динатрію едетат дигідрат, гліцерин, пропіленгліколь, борна кислота, полікарбофіл, натрію хлорид, тилоксапол, натрію гідроксид (2Н), бензалконію хлорид, 50 % розчин (ВАК), вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Гель очний.

*Основні фізико-хімічні властивості:* Гель білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протизапальні засоби. Кортикостероїди. Лотепреднол. Код АТХ: S01BA14.

**Фармакологічні властивості.**

ЛОТЕМАКС® (офтальмологічний гель лотепреднолу етабонату) 0,5 % містить стерильний кортикостероїд місцевої дії для офтальмологічного застосування.

**Механізм дії.** Кортикостероїди пригнічують запальну реакцію до різних агентів та, ймовірно, затримують або уповільнюють загоєння. Вони інгібують набряк, відкладення фібрину, розширення капілярів, міграцію лейкоцитів, проліферацію капілярів, проліферацію фібробластів, відкладення колагену та утворення рубців, пов'язаних із запаленням. Хоча відомо, що глюкокортикоїди зв'язуються з глюкокортикоїдним рецептором та активують його, однак молекулярні механізми, залучені у модулюванні запалення глюкокортикоїдних рецепторів, чітко не встановлені. Проте, як вважають, кортикостероїди інгібують вироблення простагландинів за допомогою декількох незалежних механізмів.

**Фармакокінетика.**

Лотепреднолу етабонат розчинний у ліпідах і може проникати в клітини. Лотепреднолу етабонат синтезується за рахунок структурних модифікацій сполук, пов'язаних із преднізолоном, таким чином, що він зазнає передбачуваної трансформації в неактивний метаболіт. На основі доклінічних досліджень процесів метаболізму *in vivo* та *in vitro* лотепреднолу етабонат широко метаболізується до неактивних метаболітів карбонової

кислоти: PJ-91 та PJ-90. Системний вплив лотепреднолу етабонату після інстиляції в око препарату ЛОТЕМАКС® у людей не вивчався.

**Дані доклінічних токсикологічних досліджень.**

**Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності.** Довготривалі дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу лотепреднолу етабонату 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 з введенням одноразової дози ознак генотоксичності лотепреднолу етабонату виявлено не було.

Введення лотепреднолу етабонату самицям та самцям щурів у дозах  $\geq 25$  мг/кг/добу (що у 152 рази більше RHOD на основі площі поверхні тіла, при 100% абсорбції) до та під час спарювання призвело до предімплантаційної загибелі та зменшення кількості живого/живонародженого потомства. Доза NOAEL, що має значення для фертильності, для щурів становить 5 мг/кг/добу (що у 30 рази більше RHOD).

**Клінічні дослідження**

**Дослідження серед дорослих пацієнтів**

Під час двох рандомізованих, багатоцентрових, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень із паралельними групами, проведених серед 813 пацієнтів із післяопераційним запаленням, ЛОТЕМАКС® виявився більш ефективним у порівнянні зі своїм плацебо при зменшенні запалення передньої камери ока та болю після операції з усунення катаракти. Первинними кінцевими точками були повна роздільність клітин передньої камери ока (кількість клітин 0) і відсутність болю на 8 день після операції.

У цих дослідженнях препарат ЛОТЕМАКС® мав статистично значуще більшу кількість пацієнтів із повним виведенням клітин передньої камери (31% у порівнянні з 14-16%) і відсутністю болю на 8 день після операції (73-76% у порівнянні з 42-46%).

**Дослідження серед педіатричних пацієнтів**

Безпека та ефективність препарату ЛОТЕМАКС® оцінювались у педіатричному дослідженні пацієнтів віком від народження до 11 років (середній вік – 3 роки), які перенесли операцію з усунення катаракти. Пацієнтів рандомізували до групи застосування або препарату ЛОТЕМАКС® (54 пацієнти), або 1% офтальмологічної суспензії преднізолону ацетату (53 пацієнти), чотири рази на добу протягом 14 днів. На 14 день відсоток пацієнтів із повним усуненням запалення передньої камери ока становив 57% у групі препарату ЛОТЕМАКС та 63% у групі преднізолону.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

ЛОТЕМАКС® – це кортикостероїд, призначений для лікування післяопераційного запалення та тамування болю після офтальмологічної операції.

**Протипоказання.**

Препарат ЛОТЕМАКС® протипоказаний при більшості вірусних захворювань рогівки та кон'юнктиви, зокрема при епітеліальному кератиті (деревоподібному кератиті), спричиненому вірусом простого герпесу, вакцинальній хворобі, вітряній віспі, а також при мікобактеріальній інфекції ока та грибкових захворюваннях структур ока.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дані відсутні.

### **Особливості застосування.**

#### *Підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ)*

Тривале застосування кортикостероїдів, зокрема препарату ЛОТЕМАКС<sup>®</sup>, може спричинити глаукому з пошкодженням зорового нерва, порушенням гостроти та звуженням полів зору. Стероїди слід застосовувати з обережністю при наявності глаукоми. Якщо цей лікарський засіб застосовується протягом 10 днів або більше, слід контролювати внутрішньоочний тиск.

#### *Катаракта*

Застосування кортикостероїдів може призвести до утворення задньої субкапсулярної катаракти.

#### *Повільне загоєння ран*

Використання стероїдів після операції з усунення катаракти може уповільнити загоєння і призвести до мікробного обсеємініння. При хворобах, що спричиняють стоншення рогівки або склери, кортикостероїди для місцевого застосування можуть сприяти виникненню виразок. Лікаря слід робити перше призначення та продовжувати застосування препарату тільки після обстеження пацієнта за допомогою спеціальних приладів, що дозволяють отримати збільшене зображення ока, такі як дослідження щільною лампою (біомікроскопія) та, за необхідності, з фарбуванням флуоресцеїном.

#### *Бактеріальні інфекції*

Тривале застосування кортикостероїдів може спричинити пригнічення імунної відповіді та збільшити ймовірність розвитку вторинних інфекцій ока. При гострих гнійних захворюваннях ока стероїди можуть маскувати або ускладнювати перебіг існуючої інфекції.

#### *Вірусні інфекції*

Застосування кортикостероїдів при лікуванні хворих з простим герпесом в анамнезі потребує великої обережності. Застосування очних стероїдів може продовжити перебіг та посилити тяжкість багатьох очних вірусних інфекцій (включно з простим герпесом).

#### *Грибкові інфекції*

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.

#### *Носіям контактних лінз*

Пацієнтам не рекомендовано носити контактні лінзи під час курсу лікування препаратом ЛОТЕМАКС<sup>®</sup>.

#### *Ризик контамінації*

Пацієнтів слід проінформувати, що насадка-крапельниця не повинна торкатися будь-якої поверхні, оскільки це може спричинити зараження гелю.

#### *Ризик повторного інфікування*

У разі появи болю, почервоніння, свербіжу або погіршення запалення пацієнтам необхідно звернутися до лікаря.

#### *Пацієнти літнього віку*

В цілому не спостерігалось різниці в ефективності та безпеці препарату між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами.

#### *Діти*

Встановлені безпека та ефективність застосування препарату ЛОТЕМАКС<sup>®</sup> у дітей. Застосування препарату ЛОТЕМАКС<sup>®</sup> у цій популяції підтверджується доказами адекватних та добре контрольованих досліджень впливу ЛОТЕМАКС<sup>®</sup> на дорослих, а також додатковими даними досліджень безпеки та ефективності у педіатричних пацієнтів від народження до 11 років (див. розділ Клінічні дослідження).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

*Резюме ризиків*

Адекватні або добре контрольовані дослідження лотепреднолу етабонату у вагітних жінок не проводилися.

При застосуванні у клінічно значущих дозах лотепреднолу етабонат чинив тератогенний вплив на кроликів та щурів при його пероральному застосуванні під час вагітності. Лотепреднолу етабонат спричиняв вади розвитку при пероральному введенні вагітним самицям кролів у дозах, що перевищували рекомендовану офтальмологічну дозу для людини (RHOD) у  $\geq 1,2$  рази та при введенні вагітним самицям щурів у дозах, що перевищували RHOD у  $\geq 30$  разів. Серед вагітних самиць щурів, які отримували пероральні дози лотепреднолу етабонату протягом періоду, що дорівнював останньому триместру вагітності людини, коли проявляється лактація, у дозах, що перевищували RHOD у  $\geq 3$  рази, виживаність потомства зменшувалась. Токсичний вплив препарату на організм матері спостерігали у щурів при його введенні у дозах, що перевищували RHOD у  $\geq 304$  рази, а максимальна нешкідлива доза (NOAEL) для матері була встановлена на рівні, що перевищував RHOD у 30 разів.

Фоновий ризик значних вроджених дефектів і викидня для зазначеної популяції невідомий. Проте, фоновий ризик значних вроджених дефектів у загальній популяції в США становить від 2 до 4 %, а ризик викидня – від 15 до 20 % клінічно визнаних вагітностей.

*Дані*

*Дані досліджень на тваринах*

Ембріофетальні дослідження проводили у вагітних кролів, яким вводили лотепреднолу етабонат через шлунковий зонд з 6 по 18 день гестації з прицілом на період органогенезу. Лотепреднолу етабонат спричиняв вади розвитку плода при введенні у дозах  $\geq 0,1$  мг/кг (що у 1,2 рази більше рекомендованої офтальмологічної дози для людини (RHOD), розрахована на основі площі поверхні тіла, при 100% абсорбції). Розщеплення хребетних дуг (включно з менінгоцеле) спостерігалось при дозах  $\geq 0,1$  мг/кг, а екзенцефалія та вади розвитку черепно-лицьової частини спостерігались при дозах  $\geq 0,4$  мг/кг (що у 4,9 рази більше RHOD). При введенні 3 мг/кг (що у 36 разів більше RHOD) лотепреднолу етабонат асоціювався зі збільшенням частоти розвитку патологій лівої загальної сонної артерії, викривленням кінцівок, пупковою грижею, сколіозом та затримкою утворення кісткової речовини. Аборт та ембріофетальна летальність (резорбція) відбувались при дозах  $\geq 6$  мг/кг (що у 73 рази більше RHOD). Дозу NOAEL, що має значення для ембріофетальної токсичності, у цьому дослідженні не встановлено. Доза NOAEL, що чинить токсичний вплив на організм матері, у кроликів становить 3 мг/кг/добу.

Ембріофетальні дослідження проводили у вагітних щурів, яким вводили лотепреднолу етабонат через шлунковий зонд з 6 по 15 день гестації з прицілом на період органогенезу. Лотепреднолу етабонат спричиняв вади розвитку плода, зокрема відсутність плечо-головного стовбура, у дозах  $\geq 5$  мг/кг (що у 30 разів більше RHOD); та розщеплення піднебіння, вроджену відсутність нижньої щелепи, серцево-судинні вади, пупкову грижу, зменшення маси тіла плода та зменшення окостеніння скелету при дозах  $\geq 50$  мг/кг (що у 304 рази більше RHOD). Ембріофетальна летальність (резорбція) спостерігалася при введенні 100 мг/кг (у 608 разів більше RHOD). Доза NOAEL, що має значення для ембріофетальної токсичності у щурів, становить 0,5 мг/кг (що у 3 рази більше RHOD). Лотепреднолу етабонат чинив токсичний вплив на організм матері (зменшення приросту маси тіла) у дозах  $\geq 50$  мг/кг/добу. Доза NOAEL, що чинить токсичний вплив на організм матері, становить 5 мг/кг.

Пери-/постнатальне дослідження було проведено на щурах, яким вводили лотепреднолу етабонат через шлунковий зонд, починаючи з 15 дня гестації (початок внутрішньоутробного

періоду) по 21 постнатальний день (кінець періоду лактації). При дозах  $\geq 0,5$  мг/кг (що у 3 рази більше клінічної дози) спостерігалось зниження виживаності серед живонародженого потомства. Дози  $\geq 5$  мг/кг (що у 30 разів більше RHOD) спричиняли пупкову грижу/не повністю сформований шлунково-кишковий тракт. Дози  $\geq 50$  мг/кг (що у 304 рази більше RHOD) чинили токсичний вплив на організм матері (зниження приросту маси тіла, смерть), призводили до зменшення кількості живонародженого потомства, зменшення маси тіла при народженні та затримки в постнатальному розвитку. Дозу NOAEL, що має значення для ембріофетальної токсичності, у цьому дослідженні не встановлено. Доза NOAEL, що чинить токсичний вплив на організм матері, становить 5 мг/кг.

#### *Годування груддю*

Дані про присутність лотепреднолу етабонату у грудному молоці людини, вплив на грудних немовлят або на вироблення молока відсутні. Необхідно враховувати користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я, а також клінічну потребу матері у препараті ЛОТЕМАКС<sup>®</sup>, а також будь-які потенційні побічні реакції препарату ЛОТЕМАКС<sup>®</sup> на немовля, що знаходиться на грудному вигодовуванні.

*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 одній або дві краплі препарату ЛОТЕМАКС<sup>®</sup> у кон'юнктивальний мішок ураженого ока чотири рази на добу, починаючи наступного дня після операції та продовжуючи протягом перших 2 тижнів післяопераційного періоду.

#### *Спосіб застосування:*

Перед використанням переверніть закриту пляшку догори дном і струсіть один раз, щоб наповнити препаратом наконечник, перш ніж закапувати лікарський засіб.

#### *Передозування.*

Дані відсутні.

#### *Побічні реакції.*

Побічні реакції, пов'язані з офтальмологічними стероїдами, включають: підвищений внутрішньоочний тиск, який може супроводжуватися рідкісними пошкодженнями зорового нерва, порушенням гостроти та звуженням полів зору, утворенням задньої субкапсулярної катаракти; затримку загоєння ран; вторинну інфекцію очей, спричинену патогенами, включно з вірусом простого герпесу; перфорацію очного яблука в місцях стоншення рогівки або склери. Найпоширенішими побічними реакціями на препарат (2-5%), про які повідомлялося під час клінічних досліджень, були запалення передньої камери, біль в очах та відчуття стороннього тіла в оці.

#### *Термін придатності.*

24 місяці. Після першого відкриття - зберігати не більше 28 днів.

#### *Умови зберігання.*

Зберігати у вертикальному положенні при температурі не вище 25 ° С. Не заморожувати.  
Зберігати в недоступному для дітей місці.  
Після першого відкриття : Зберігати у вертикальному положенні при температурі не вище 25 ° С. Не заморожувати.

**Несумісність**

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

**Упаковка.**

5 г гелю у пляшці з крапельницею та кришкою, по 1 пляшці 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.**

*Інспектор управління  
Махалевський М.В.  
04.03.2021*