

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лотемаксин плюс

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лотемаксин плюс, 0,5 % + 0,3 %, капли глазные

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: лотепреднол+ тобрамицин.

В 1 мл содержится лотепреднола этабоната 5,00 мг (0,5%), тобрамицина 3,00 мг (0,3%).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Суспензия от белого до молочно-белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Лотемаксин плюс предназначен для лечения воспалительных заболеваний глаз, при которых терапия глюкокортикоидами показана, а также при наличии или риске развития поверхностной бактериальной инфекции глаз.

Препарат Лотемаксин плюс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при блефароконъюнктивите, гигантском папиллярном конъюнктивите, аллергическом конъюнктивите, послеоперационном воспалении после офтальмохирургического вмешательства, остром переднем увеите.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияБлефароконъюнктивит

По 1–2 капли в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 4 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 14 дней.

Гигантский папиллярный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит

По 1 капле в конъюнктивальный мешок каждого глаза 4 раза в сутки. Продолжительность лечения не должна превышать 6 недель.

Послеоперационное воспаление после офтальмохирургического вмешательства

По 1 капле в конъюнктивальный мешок оперированного глаза 4 раза в сутки через 24 часа после операции и далее в течение первых 2 недель послеоперационного периода. Продолжительность лечения не должна превышать 2 недель.

Острый передний увеит

По 1 капле в конъюнктивальный мешок каждого глаза 8–16 раз в сутки (каждые 1–2 часа в период бодрствования) в течение первых семи дней, 6–8 раз в сутки до дня 14, затем 4 раза в сутки до дня 21, затем постепенно снижать дозу до 2 раз в сутки и 1 раза в сутки. Продолжительность лечения не должна превышать 6 недель.

Дети

Применение препарата Лотемаксин плюс у пациентов младше 18 лет противопоказано, так как отсутствуют сведения об эффективности и безопасности применения препарата в данной возрастной группе.

Способ применения

Только для офтальмологического применения.

Препарат применяется местно, в виде инстилляций в конъюнктивальную полость.

Перед каждым применением закрытый флакон следует энергично встряхнуть.

Препарат стерилен в невскрытом флаконе. Не следует прикасаться кончиком насадки-капельницы к какой-либо поверхности, чтобы избежать загрязнения насадки-капельницы и содержимого флакона.

Сразу после использования закрыть насадку-капельницу прилагающейся крышкой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам: лотепреднолу или тобрамицину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или к другим глюкокортикоидам или к антибиотикам группы аминогликозидов.
- Заболевания роговицы и конъюнктивы вирусной этиологии, включая герпетический эпителиальный кератит, вызванный вирусом простого герпеса (древовидный кератит), ветряную оспу и поствакцинальную реакцию.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Повышение внутриглазного давления (ВГД)

Длительное применение глюкокортикоидов может привести к повышению внутриглазного давления и развитию глаукомы с повреждением зрительного нерва, ухудшением остроты зрения и сужением границ полей зрения. У пациентов с глаукомой глюкокортикоиды следует применять с осторожностью.

Использовать препарат в течение 10 дней или более следует только под контролем внутриглазного давления.

Катаракта

Применение глюкокортикоидов может привести к образованию заднесубкапсулярной катаракты.

Медленное заживление

Применение глюкокортикоидов в послеоперационном периоде после экстракции катаракты может замедлить процесс заживления и повысить частоту формирования макулярного отека. При заболеваниях, вызывающих истончение роговицы или склеры, известны случаи их перфорации на фоне использования препаратов глюкокортикоидов для местного применения. Решение о назначении лекарственного препарата и продлении терапии врач должен принимать только после обследования глаза пациента с применением увеличительной оптики, например, биомикроскопии (исследование с помощью щелевой лампы) и, в случае необходимости, окрашивания раствором флуоресцеина.

Бактериальные инфекции

Длительное применение глюкокортикоидов может подавить иммунный ответ организма и, следовательно, повысить риск вторичной инфекции глаз. При острых гнойных инфекциях глаз глюкокортикоиды могут способствовать их развитию, либо маскировать их проявления. Если после 2 дней терапии клиническая картина не улучшается, пациента следует повторно обследовать и пересмотреть тактику лечения.

Пациентам рекомендовано немедленно обратиться к врачу, если на фоне лечения возникнет боль, усилится покраснение, зуд или воспаление.

Вирусные инфекции

У пациентов с наличием в анамнезе инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, лечение препаратами глюкокортикоидов следует проводить с большой осторожностью. Применение офтальмологических препаратов, содержащих глюкокортикоиды, может продлить и повысить тяжесть течения многих вирусных инфекций глаз (включая инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса).

Грибковые инфекции

Грибковая инфекция роговицы развивается при длительном местном применении глюкокортикоидов особенно часто. Вероятность грибковой инвазии следует принимать во внимание в каждом случае стойкого язвенного поражения роговицы на фоне применения глюкокортикоидов. При необходимости проводят культуральное исследование (посев).

Повышенная чувствительность к аминогликозидам

У некоторых пациентов реакция гиперчувствительности к аминогликозидам развивается при их местном применении. В случае развития гиперчувствительности препарат следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Риск загрязнения

Препарат Лотемаксин плюс стерил в невскрытом флаконе. Во избежание загрязнения - не следует прикасаться кончиком насадки-капельницы к какой-либо поверхности. После каждого применения наконечник насадки-капельницы необходимо закрывать прилагающейся крышечкой.

Ношение контактных линз

Как и при применении любых офтальмологических препаратов, содержащими бензалкония хлорид, пациентам не следует носить мягкие контактные линзы во время лечения препаратом Лотемаксин плюс (см. «Лотемаксин плюс содержит бензалкония хлорид»).

Лотемаксин плюс содержит бензалкония хлорид

Бензалкония хлорид может вызывать раздражение глаз и изменять цвет мягких контактных линз. Избегайте контакта с мягкими контактными линзами. Перед применением препарата Лотемаксин плюс снимите контактные линзы и не ранее, чем через 15 минут наденьте их обратно. При частом или длительном применении препарата возможно развитие токсической язвенной или точечной кератопатии у пациентов с сопутствующими заболеваниями роговицы и синдромом «сухого» глаза, необходим тщательный контроль состояния роговицы у таких пациентов в период лечения препаратом.

Дети

Применение препарата у детей не рекомендовано, поскольку данных по эффективности и безопасности недостаточно.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении лотепреднола этабоната или тобрамицина у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Надлежащим образом спланированные контролируемые клинические исследования лотепреднола этабоната или тобрамицина у беременных женщин не проводились.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Во время беременности прием препарата Лотемаксин плюс не рекомендован.

Лактация

Сведения о проникновении лотепреднола этабоната (метаболитов) в грудное молоко человека, влиянии на детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых применяли препарат, и секрецию молока отсутствуют.

Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Лотемаксин плюс, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка, пользу терапии для женщины и возможные нежелательные реакции у новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось.

При появлении у пациента временных нарушений зрения рекомендуется воздержаться от управления транспортным средством и работы с механизмами до тех пор, пока зрительная функция не восстановится в достаточной степени.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются поверхностный точечный кератит, повышенное внутриглазное давление, жжение и покалывание в глазу.

При использовании комбинированных препаратов (глюкокортикоид/антибиотик) возникали нежелательные реакции, которые могли быть связаны с действием глюкокортикоида, антибиотика из группы аминогликозидов или их комбинации.

Лотемаксин плюс

В 42-дневном исследовании безопасности препарата Лотемаксин плюс по сравнению с плацебо нежелательными реакциями со стороны глаз являлись: инъекция сосудов глазного яблока (приблизительно 20%) и поверхностный точечный кератит (приблизительно 15%). Повышение внутриглазного давления было зарегистрировано у 10% (группа препарата Лотемаксин плюс) и 4% (группа плацебо) участников. Девять процентов (9%) пациентов, получавших препарат Лотемаксин плюс, сообщили об ощущении жжения и покалывания в глазах после инстилляций капель.

К нежелательным реакциям со стороны органа зрения, частота которых составила менее 4%, относились: нарушение зрения, выделения из глаза, ощущение зуда, нарушение слезоотделения, светобоязнь, отложения в роговице, ощущение дискомфорта в глазах, нарушения со стороны век и неуточненные нарушения со стороны органа зрения.

Отмечались также прочие, не относящиеся к офтальмологическим, нежелательные реакции: головная боль (приблизительно у 14% пациентов); другие общие проявления (в совокупности их частота составила менее 5%).

Лотепреднола этабонат 0,2% - 0,5%, капли глазные

К реакциям, связанным с применением офтальмологических глюкокортикоидных препаратов, относят: повышение внутриглазного давления, которое с невысокой частотой приводит к повреждению зрительного нерва, снижению остроты зрения и сужению границ полей зрения; образование задней субкапсулярной катаракты; замедление процессов заживления; присоединение вторичной инфекции, обусловленной различными возбудителями, в т. ч. вирусом простого герпеса; перфорации при истончении роговицы или склеры.

По совокупным данным контролируемых рандомизированных клинических исследований с применением лотепреднола этабоната в течение 28 дней и более, частота клинически значимого повышения внутриглазного давления (≥ 10 мм рт. ст.) составила 2% (15/901) у пациентов, получавших лотепреднола этабонат; 7% (11/164) – у пациентов, получавших 1% преднизолона ацетат; и 0,5% (3/583) – в группах плацебо.

Тобрамицин 0,3%, капли глазные

Наиболее частыми нежелательными реакциями при местном применении тобрамицина являются реакции гиперчувствительности и местной токсичности на ткани глаза, включая зуд и отек век, гиперемия конъюнктивы. Частота таких реакций составляет менее 4%. Подобные реакции могут возникать при местном применении и других антибиотиков из группы аминогликозидов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) или очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях препарата Лотемаксин плюс

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Жжение и покалывание в глазах после инстилляций капель, затуманивание зрения, конъюнктивит, слезотечение, боль в глазах, мейбомит, окрашивание роговицы, покраснение век, отек век
	Нечасто	Повышение внутриглазного давления, ощущение инородного тела в глазу, астигматизм, кератит
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь

*Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях Лотепреднола
этабоната 0,2% - 0,5%, капли глазные*

Системный-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Нарушение зрения, затуманивание зрения, жжение при закапывании, хемоз, выделения из глаз, сухость глаз, слезотечение, ощущение инородного тела в глазу, зуд глаз, инфекция глаз, светобоязнь
	Часто	Конъюнктивит, дефект роговицы, покраснение век, кератоконъюнктивит, раздражение глаз, боль в глазах, дискомфорт в глазах, гипертрофия сосочков конъюнктивы, увеит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Ринит, фарингит

*Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях Тобрамицин
0,3%, капли глазные*

Системный-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Дискомфорт в глазах, покраснение глаз
	Нечасто	Кератит, эрозия роговицы, нарушение зрения, затуманивание зрения, покраснение век, отек конъюнктивы, отек век, боль в глазах, сухость глаз, выделения из глаз, зуд глаз, слезотечение
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Крапивница, дерматит, мадароз, лейкодерма, зуд кожи, сухость кожи

Пострегистрационное применение

В ходе постмаркетингового наблюдения были отмечены следующие нежелательные реакции. Частота не может быть оценена на основании имеющихся данных.

Лотепреднола этабонат 0,2% - 0,5%, капли глазные

Системный-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Повышение внутриглазного давления, которое приводит к повреждению зрительного нерва, снижению остроты и сужению полей зрения, образование задней субкапсулярной катаракты, вторичная инфекция глаза, перфорация глазного яблока

Тобрамицин 0,3%, капли глазные

Системный-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Частота неизвестна	Инфекция глаза (вторичная)
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактическая реакция, гиперчувствительность (местная)
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Аллергия глаз, раздражение глаз, гиперемия глаз, затуманивание зрения, отек век, зуд век, боль в глазах (периорбитальная)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Эритема (периорбитальная), сыпь

Описание отдельных нежелательных реакций

Вторичные инфекции

Применение комбинированных препаратов, содержащих глюкокортикоиды и антибиотики, может осложняться присоединением вторичной инфекции. Особенно часто при длительном местном применении глюкокортикоидов развивается грибковая инфекция роговицы.

Вероятность грибковой инвазии следует принимать во внимание в каждом случае стойкого язвенного поражения роговицы на фоне применения глюкокортикоидов.

Вторичная бактериальная инфекция глаз также может присоединиться в результате подавления иммунного ответа организма.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Различий в профиле безопасности препарата Лотемаксин плюс у лиц пожилого и более молодого возраста не наблюдалось.

Дети

Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе педиатрических исследований препарата Лотемаксин плюс, была не выше, чем у взрослых пациентов при применении препарата Лотемаксин плюс.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

О случаях передозировки препарата Лотемаксин плюс не сообщалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

Средства, применяемые в офтальмологии; противовоспалительные средства в комбинации с противомикробными средствами; кортикостероиды в комбинации с противомикробными средствами.

Код АТХ: S01CA

Механизм действия

Общепринятое объяснение механизма действия офтальмологических препаратов, содержащих глюкокортикоиды, отсутствует. Однако считается, что глюкокортикоиды действуют, индуцируя белки-липокортины, которые ингибируют фосфолипазу A₂. Предполагают, что данные белки контролируют биосинтез таких мощных медиаторов воспаления, как простагландины и лейкотриены, за счет ингибирования высвобождения их общего предшественника – арахидоновой кислоты.

Арахидоновая кислота высвобождается из фосфолипидов клеточных мембран под действием фермента фосфолипазы A₂.

Лотепреднола этабонат имеет сходное строение с другими глюкокортикоидами. Однако, в положении 20 у него отсутствует кетонная группа.

Фармакодинамические эффекты

Глюкокортикоиды подавляют воспалительную реакцию на различные провоцирующие факторы и, как предполагается, замедляют процессы заживления. Они оказывают противоотечное действие, ингибируют процессы отложения фибрина, расширения капилляров, миграции лейкоцитов, пролиферации капилляров, пролиферации фибробластов, отложения коллагена и образования рубцов, обусловленные воспалением. Глюкокортикоиды могут вызывать повышение уровня внутриглазного давления.

Противомикробный компонент (тобрамицин) включен в состав комбинации для обеспечения действия против восприимчивых микроорганизмов. Исследования *in vitro* показали, что тобрамицин активен в отношении следующих возбудителей:

- стафилококки, в т. ч. *S. aureus* и *S. epidermidis* (коагулазопозитивные и коагулазонегативные), включая штаммы, устойчивые к пенициллину.
- стрептококки, в т. ч. некоторые виды бета-гемолитических стрептококков группы А, некоторые виды негемолитических стрептококков, а также *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Enterobacter aerogenes, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, большинство штаммов *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* и *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* и некоторые виды рода *Neisseria*.

Клиническая эффективность и безопасность

Воспалительные явления в послеоперационном периоде

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях было показано, что препарат лотепреднола этабоната эффективен при воспалении структур передней камеры глаза, что подтверждается уменьшением клеточной реакцией и воспалительной гиперемии.

Гигантский папиллярный конъюнктивит

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях было показано, что препарат лотепреднола этабоната эффективен в отношении гигантского папиллярного конъюнктивита: его симптомы сокращались через 1 неделю лечения, при продолжении терапии до 6 недель эффект сохранялся.

Сезонный аллергический конъюнктивит

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании было показано, что препарат лотепреднола этабоната эффективно борется с симптомами аллергического конъюнктивита в пик сезона воздействия пыльцы.

Острый передний увеит

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат лотепреднола этабоната менее эффективен, чем 1% преднизолона ацетат при остром переднем увеите: на 28-й день лечения клеточная реакция в передней камере глаза исчезла у 72% пациентов в группе лотепреднола этабоната и у 87% пациентов в группе 1% преднизолона ацетата. Лотепреднола этабонат не следует применять у пациентов, которым требуется более мощный кортикостероид по данному показанию.

Блефароконъюнктивит

В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях в параллельных группах с активным контролем было показано, что при применении 4 раза в сутки на протяжении 14 дней препарат Лотемаксин плюс не уступает препарату Тобрадекс (активные вещества: дексаметазон + тобрамицин, 1 мг/мл + 3 мг/мл, капли глазные) по эффективности в отношении уменьшения признаков и симптомов воспаления глаз, связанного с блефарокератоконъюнктивитом, и с меньшей вероятностью вызывает повышение внутриглазного давления.

5.2. Фармакокинетические свойства

По данным контролируемого клинического исследования, при использовании препаратов Лотемаксин и Лотемаксин плюс достигается одинаковая концентрация действующего вещества в водянистой влаге глаза.

Исследование биодоступности препарата у здоровых добровольцев показало, что уровень лотепреднола этабоната и его основного неактивного метаболита, Δ^1 этабоната кортиеновой кислоты (PJ 91), в плазме крови был ниже предела количественного определения (1 нг/мл) на протяжении всего периода взятия образцов.

Системную экспозицию изучали после применения 0,5% суспензии лотепреднола этабоната по 1 капле в каждый глаз 8 раз в сутки в течение 2 дней или 4 раза в сутки в течение 42 дней. Было установлено, что при использовании 0,5% лотепреднола этабоната происходит ограниченная (<1 нг/мл) системная абсорбция.

5.3. Данные доклинической безопасности

Тератогенное действие

Краткий обзор рисков

Лотепреднола этабонат оказывал тератогенное действие у кроликов и крыс при пероральном введении клинически значимых доз во время беременности. Лотепреднола этабонат вызывал пороки развития при пероральном введении беременным кроликам в дозах, в $\geq 0,54$ раза превышающих рекомендуемую дозу для офтальмологического применения у человека (RHOD), и при введении беременным крысам в дозах, в ≥ 13 раз превышающих RHOD. У беременных крыс, которым перорально вводили лотепреднола этабонат в течение периода, эквивалентного последнему триместру беременности и грудного вскармливания у людей, выживаемость потомства снижалась при введении доз, превышающих RHOD в 1,3 раза. Токсическое влияние на организм матери наблюдалось у крыс при введении доз, в 135 раз превышающих RHOD, а максимальная доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (NOAEL) у матери, в 13 раз превышала RHOD.

Выкидыши наблюдались у беременных самок кроликов, которым тобрамицин вводили подкожно в дозе, в 180 раз превышающей RHOD. Тобрамицин не влиял на развитие плода при подкожном введении беременным крысам в дозах, в 450 раз превышающих RHOD.

Данные, полученные в ходе исследований

Исследования эмбриофетального развития проводили на беременных самках кроликов, которым вводили лотепреднола этабонат перорально через зонд в период с 6-го по 18-й день беременности, что соответствует периоду органогенеза. Лотепреднола этабонат вызывал пороки развития плода при введении доз $\geq 0,1$ мг/кг/сут (в 0,54 раза превышающих рекомендуемые дозы для офтальмологического применения у человека (RHOD)), в пересчете на площадь поверхности тела при условии 100% абсорбции лотепреднола этабоната). Spina bifida (расщепление позвоночника), включая менингоцеле, наблюдали при введении доз, $\geq 0,1$ мг/кг/сут, а экзэнцефалию и пороки развития лицевого черепа – при введении доз $\geq 0,4$ мг/кг/сут (в 2,1 раза выше RHOD). При введении лотепреднола этабоната в дозе 3 мг/кг/сут (в 16 раз выше RHOD) наблюдали повышение частоты аномалий развития левой общей сонной артерии, искривлений конечностей, пупочной грыжи, искривления позвоночника и задержки остеогенеза. Выкидыши и гибель эмбриона (резорбция) возникали при введении доз ≥ 6 мг/кг/сут (в 32 раза выше RHOD). Максимальная доза препарата, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (NOAEL) для развития эмбриона в данном исследовании установлена не была. NOAEL в отношении материнской токсичности у кроликов составила 3 мг/кг/сут.

В исследованиях эмбриофетальной токсичности у беременных самок крыс лотепреднола этабонат вводили перорально через зонд в период с 6-го по 15-й день беременности, что соответствует периоду органогенеза. Введение лотепреднола этабоната в дозах ≥ 5 мг/кг/сут (в 13 раз выше RHOD) вызывало пороки развития плода, включая отсутствие брахиоцефальной артерии; а в дозах ≥ 50 мг/кг/сут (в 135 раз выше RHOD) – незаращение твердого неба, агнатию, пороки развития сердечно-сосудистой системы, пупочную грыжу, снижение массы тела плода и задержку остеогенеза. Гибель эмбриона (резорбцию) вызывала доза 100 мг/кг/сут (в 270 раз выше RHOD). NOAEL в отношении эмбрионального развития у крыс составила 0,5 мг/кг/сут (в 1,3 раза выше RHOD). Токсическое влияние на организм матери (снижение прибавки массы тела) наблюдали при введении лотепреднола

этабоната в дозах ≥ 50 мг/кг/сут. NOAEL в отношении материнской токсичности составила 5 мг/кг/сутки.

Исследование влияния препарата на пери-/постнатальное развитие проводилось на крысах, которым вводили лотепреднола этабонат перорально через зонд в период с 15-го дня беременности (начало эмбрионального периода) до 21-го дня после рождения (конец периода лактации). При введении в дозах $\geq 0,5$ мг/кг/сут (в 1,3 раза выше RHOD) наблюдали снижение выживаемости живорожденного потомства. Введение доз ≥ 5 мг/кг/сут (в 13 раз выше RHOD) приводило к возникновению пупочной грыжи и пороков развития желудочно-кишечного тракта. Введение доз ≥ 50 мг/кг/сут (в 135 раз выше RHOD) оказывало токсическое влияние на организм матери (снижение прибавки массы тела, смерть), уменьшение частоты живорождений, снижение массы тела при рождении и задержку развития в постнатальном периоде. В данном исследовании NOAEL в отношении пери-/постнатального развития установлена не была. NOAEL в отношении материнской токсичности составила 5 мг/кг/сутки.

В исследовании эмбриофетального развития у беременных кроликов, тобрамицин вводили подкожно в дозе 20 или 40 мг/кг/сут в период с 6-го по 18-й день беременности, что соответствовало периоду органогенеза. Выкидыши и токсическое влияние на организм матери (нефроз, почечный кортикальный и тубулярный некроз) наблюдались при введении обеих доз. Минимальная доза препарата, приводившая к развитию видимых нежелательных эффектов (LOAEL) у матери, составила 20 мг/кг/сут (в 180 раз выше RHOD в пересчете на площадь поверхности тела при условии 100% абсорбции тобрамицина). В исследовании эмбриофетального развития у беременных крыс тобрамицин вводили подкожно в дозе 50 или 100 мг/кг/сут в период с 6-го по 15-й день беременности, что соответствовало периоду органогенеза. Влияние на развитие, репродуктивную функцию или токсическое влияние на организм матери зарегистрировано не было. NOAEL, оказывающая токсическое влияние на развитие плода и организм матери, составила 100 мг/кг/сут (в 450 раз выше RHOD).

Канцерогенез

Долгосрочные исследования на животных для оценки канцерогенности лотепреднола этабоната или тобрамицина не проводились.

Мутагенез

Лотепреднола этабонат не оказывал генотоксических влияний при оценке *in vitro* в тесте Эймса, тесте генетических мутаций в клетках лимфомы мыши, анализе хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека или в микроядерном тесте у мышей *in vivo*.

Нарушение фертильности

Пероральное введение лотепреднола этабоната самкам и самцам крыс в дозе 25 мг/кг/сут (в 67 раз выше RHOD в пересчете на площадь поверхности тела при условии 100% абсорбции) до и во время оплодотворения приводило к преимплантационной потере и уменьшало частоту живорождений. NOAEL для фертильности у крыс составила 5 мг/кг/сутки (в 13 раз выше RHOD). Подкожное введение тобрамицина самцам и самкам крыс не оказало влияния на половое поведение и не вызвало нарушение фертильности при введении дозы 100 мг/кг/сут (в 450 раз выше RHOD при пересчете на площадь поверхности тела при условии 100% абсорбции).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Повидон

Бензалкония хлорид 50 % раствор

Динатрия эдетат дигидрат

Глицерин

Тилоксапол

Вода для инъекций

Серная кислота

Натрия гидроксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Не вскрытый флакон: 24 месяца.

После первого вскрытия: 16 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в вертикальном положении при температуре 15 – 25 °С.

Не замораживать.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флакон вместимостью 7,5 мл из полиэтилена низкой плотности, снабженный насадкой-капельницей из линейного полиэтилена низкой плотности и крышкой из полипропилена. Защита от вскрытия обеспечивается термоусадочной лентой вокруг крышки и горловины флакона.

Флакон с наклеенной этикеткой вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Храните препарат в вертикальном положении.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РОССИЯ

ООО «Бауш Хелс»

115093, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Даниловский, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, помещ. 1Н

Тел.: +7 (495) 510-28-79

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Бауш Хелс», 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, помещ. 1Н

Тел.: +7 (495) 510-28-79

Электронная почта: office.ru@bausch.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010822)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04.07.2025

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лотемаксин плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.