

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Левифлоксагин-СОЛОФарм

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Левифлоксагин-СОЛОФарм

Международное непатентованное наименование: Левифлоксагин

Лекарственная форма: капли глазные

Состав

1 мл препарата содержит:

Действующее вещество:

Левифлоксагина гемигидрат

в пересчете на левифлоксагин

5,0 мг

Вспомогательные вещества:

Бензалкония хлорид

0,05 мг

Натрия хлорид

9,0 мг

1 М раствор хлористоводородной кислоты или

до рН 6,0 – 7,0

1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций

до 1,0 мл

Описание

Прозрачный раствор желтого или желтовато-зеленого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: S01AX19

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левифлоксагин – это L-изомер рацемической лекарственной субстанции офлоксагина.

Антибактериальная активность офлоксацина относится, главным образом, к L-изомеру. Как антибактериальный препарат класса фторхинолонов, левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Механизм развития резистентности

Резистентность к левофлоксацину может развиваться, в первую очередь, по двум основным механизмам, а именно: снижение внутриклеточной концентрации препарата или изменения в мишенях действия препарата. Изменение мишеней – двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV являются результатом мутаций в хромосомных генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразу IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* у *Staphylococcus aureus*). Устойчивость препарата вследствие низкой внутриклеточной концентрации развивается в результате изменения системы пориновых каналов наружной мембраны клетки, что приводит к уменьшению поступления фторхинолона в грамотрицательные бактерии, или от эффлюксных насосов. Эффлюкс-опосредованная устойчивость описана в отношении пневмококки (*PmrA*), стафилококки (*NorA*), анаэробных и грамотрицательных бактерий. Плазмид-опосредованная устойчивость к хинолонам (определенная на основе гена *qnr*) была обнаружена в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. Возможно развитие перекрестной резистентности между фторхинолонами. Единичные мутации могут не приводить к клинической устойчивости, но множественные мутации вызывают клиническую устойчивость ко всем препаратам, входящим в класс фторхинолонов. Подверженные изменениям порины внешних мембран и системы эффлюкса могут иметь широкую субстратную специфичность, затрагивая несколько классов антибактериальных агентов и приводя ко множественной резистентности.

Установлена *in vitro* и подтверждена в клинических исследованиях эффективность в отношении грамположительных аэробов – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллиночувствительные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (в т. ч. мультирезистентные штаммы – MDRSP), *Streptococcus pyogenes*; грамотрицательных аэробов – *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* и других микроорганизмов – *Chlamydia pneumoniae*,

Mycoplasma pneumoniae. В отношении большинства (≥ 90 %) штаммов следующих микроорганизмов *in vitro* установлены минимальные подавляющие концентрации левофлоксацина (2 мкг/мл и менее), однако эффективность и безопасность клинического применения левофлоксацина в терапии инфекций, вызванных этими возбудителями, не установлена в адекватных и хорошо контролируемых исследованиях: грамположительные аэробы – *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* (группа C/F), *Streptococcus* (группа G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus viridans*; грамотрицательные аэробы – *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*; грамположительные анаэробы – *Clostridium perfringens*.

Чувствительные микроорганизмы: *аэробные грамположительные микроорганизмы* – *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus spp.*, в том числе *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные метициллинчувствительные/лейкотоксинсодержащие/умеренно чувствительные штаммы), в том числе *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллинчувствительные штаммы), *Streptococcus spp.* групп C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинчувствительные/умеренно чувствительные/резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus spp.* группы *viridans* (пенициллинчувствительные/резистентные штаммы); *аэробные грамотрицательные микроорганизмы* – *Acinetobacter spp.*, в том числе *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacillus actinomycetecomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.*, в том числе *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (ампициллинчувствительные/резистентные штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella spp.*, в том числе *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.*, в том числе *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, в том числе *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas spp.*, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, в том числе *Serratia marcescens*, *Salmonella spp.*; *анаэробные микроорганизмы* – *Bacteroides*

fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Veilonella spp.; *другие микроорганизмы* – Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp., Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia spp., Ureaplasma urealyticum.

Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК более 4 мг/л): *аэробные грамположительные микроорганизмы* – Corynebacterium urealyticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis (метициллинрезистентные штаммы), Staphylococcus haemolyticus (метициллинрезистентные штаммы); *аэробные грамотрицательные микроорганизмы* – Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli; *анаэробные микроорганизмы* – Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovatus, Prevotella spp., Porphyromonas spp.

Резистентные микроорганизмы (МПК более 8 мг/мл): *аэробные грамположительные микроорганизмы* – Corynebacterium jeikeium, Staphylococcus aureus (метициллинрезистентные штаммы), прочие Staphylococcus spp. (коагулазоотрицательные метициллинрезистентные штаммы); *аэробные грамотрицательные микроорганизмы* – Alcaligenes xylosoxidans; *другие микроорганизмы* – Mycobacterium avium.

Минимальные подавляющие концентрации левофлоксацина для некоторых микроорганизмов

Микроорганизм	Чувствительные, мг/мл	Резистентные, мг/мл
Pseudomonas spp.	≤1	>2
Staphylococcus spp.	≤1	>2
Streptococcus	≤1	>2
Streptococcus pneumoniae	≤1	>2
Haemophilus influenzae	≤1	>1
Moraxella catarrhalis	≤1	>2

Активность левофлоксацина in vitro примерно в 2 раза выше, чем для офлоксацина против представителей Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и грамположительных микроорганизмов.

В случае применения левофлоксацина в терапии хламидийных заболеваний органов зрения, требуется проведение сопутствующей терапии.

Степень чувствительности микроорганизмов к левофлоксацину может иметь значительные географические различия.

Максимальная концентрация левофлоксацина, достигаемая при использовании капель для

глаз 0,5 %, более чем в 100 раз превосходит значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) левофлоксацина для чувствительных микроорганизмов.

Фармакокинетика

После инстилляций в глаз левофлоксацин хорошо сохраняется в слезной пленке.

Концентрация левофлоксацина в слезной жидкости после однократной дозы (1 капля) быстро достигает высоких значений и удерживается на уровне выше минимальной ингибирующей концентрации для большинства чувствительных глазных патогенов (менее или равно 2 мкг/мл) в течение, по крайней мере, 6 часов. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что средние концентрации левофлоксацина в слезной пленке, измеренные через 4 и 6 часов после местного применения, составили 17,0 мкг/мл и 6,6 мкг/мл соответственно. У пяти из шести добровольцев концентрации левофлоксацина составляли 2 мкг/мл и выше через 4 часа после инстилляций. У четырех из шести добровольцев эта концентрация сохранилась через 6 часов после инстилляций.

Средняя концентрация левофлоксацина в плазме крови через 1 час после применения – от 0,86 нг/мл в 1-е сутки до 2,05 нг/мл. Максимальная концентрация левофлоксацина в плазме, равная 2,25 нг/мл, выявлена на 4-е сутки после двух дней применения препарата каждые 2 часа до 8 раз в сутки. Максимальные концентрации левофлоксацина, достигавшиеся на 15-й день, более чем в 1000 раз ниже тех концентраций, которые отмечаются после приема внутрь стандартных доз левофлоксацина.

Показания к применению

- Лечение поверхностных бактериальных инфекций глаза, вызванных чувствительными микроорганизмами, у взрослых и детей старше 1 года.
- Профилактика осложнений после хирургических и лазерных операций на глазу.

Противопоказания

Гиперчувствительность к левофлоксацину или к любому из компонентов лекарственного препарата, а также к другим хинолонам.

С осторожностью

Детский возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет достаточных данных об использовании левофлоксацина у беременных женщин. Результаты доклинических исследований не указывают на прямой или косвенный неблагоприятный эффект в отношении токсического воздействия на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие. Потенциальный риск препарата для людей неизвестен. Глазные капли левофлоксацин можно применять во время беременности, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Левофлоксацин поступает в грудное молоко. Однако, при использовании левофлоксацина в терапевтических дозах, воздействий на грудного ребенка не ожидается. Глазные капли левофлоксацин можно применять во время кормления грудью, если потенциальная польза для матери превышает любой возможный риск для грудного ребенка.

Фертильность

После местного применения левофлоксацин не вызывал ухудшения фертильности у крыс при воздействии, значительно превышающем максимальную дозу для человека.

Способ применения и дозы

Местно, в пораженный глаз. Длительность курса лечения определяется тяжестью состояния, его клиническими и бактериологическими особенностями. Средняя продолжительность курса терапии составляет 5 дней.

По 1-2 капле в пораженный глаз(а) каждые два часа до 8 раз в сутки в период бодрствования в течение первых 2 суток, затем 4 раза в сутки с 3 по 5-й дни.

При применении нескольких лекарственных препаратов интервал между их инстилляциями должен составлять не менее 15 минут.

Побочное действие

Частота встречаемости нежелательных реакций в ходе терапии левофлоксацином составила около 10 %. Чаще всего степень выраженности нежелательных реакций варьировала от легкой до средней степени тяжести; нежелательные реакции отмечались преимущественно со стороны органа зрения. Сведения о нежелательных явлениях получены в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко (>1/10000, <1/1000): системные аллергические реакции, в том числе кожная сыпь.

Очень редко (<1/10000): анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто (>1/1000, <1/100): головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто (>1/100, <1/10): жжение в глазу, снижение зрения, нитчатое слизистое отделяемое в конъюнктивальной полости.

Нечасто (>1/1000, <1/100): хемоз, конъюнктивальная инъекция, папиллярный конъюнктивит, отек век, эритема век, дискомфорт в глазу, зуд в глазу, боль в глазу, синдром «сухого» глаза, светобоязнь.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:

Нечасто (>1/1000, <1/100): ринит.

Очень редко (<1/10000): отек гортани.

Профиль нежелательных явлений при применении препарата в педиатрической популяции сопоставим со взрослой популяцией.

Передозировка

Общее количество левофлоксацина, содержащееся в одном флаконе глазных капель, слишком мало, чтобы вызвать токсические реакции даже после случайного приема внутрь. После местного применения избыточной дозы препарата глаз следует промыть чистой (водопроводной) водой комнатной температуры.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальных исследований по взаимодействию препарата не проводилось. Поскольку максимальная концентрация левофлоксацина в плазме после местного применения в глазу минимум в 1000 раз ниже, чем после приема стандартных доз внутрь, взаимодействие с другими лекарственными средствами, характерное для системного применения, скорее всего, клинически незначимо.

Особые указания

Препарат нельзя вводить субконъюнктивально и в переднюю камеру глаза.

Препарат не следует применять во время ношения гидрофильных (мягких) контактных

линз в связи с наличием в нем консерванта бензалкония хлорида, который может абсорбироваться контактными линзами и оказывать неблагоприятное воздействие на ткани глаза, а также вызывать изменение цвета контактных линз.

Чтобы избежать загрязнения кончика капельницы и раствора, при закапывании не следует прикасаться к векам и тканям вокруг глаз.

При длительном лечении левофлоксацином (как и другими антибиотиками) возможен избыточный рост нечувствительных микроорганизмов, в том числе грибковой флоры.

В случае ухудшения течения заболевания или отсутствия улучшения при применении левофлоксацина, необходимо отменить терапию левофлоксацином и перейти на терапию антибактериальными препаратами других групп, с проведением расширенного офтальмологического обследования, включающего биомикроскопию и флюоресцеиновый тест.

Сведения об эффективности и безопасности применения левофлоксацина в терапии язв роговицы отсутствуют.

В ходе клинических исследований не отмечено образования преципитатов роговицы.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Препарат не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Непосредственно после инстилляций возможно временное затуманивание зрения. Не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, до восстановления четкости зрительного восприятия.

Форма выпуска

Капли глазные 0,5 %.

По 5 мл во флакон с капельницей из полиэтилена низкой плотности и крышкой с контролем первого вскрытия или во флакон-капельницу из полиэтилена высокого давления в комплекте с крышкой навинчиваемой и пробкой-капельницей.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

После вскрытия флакона – 1 месяц.

Не применять после окончания срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Гротекс»

Россия, 195279, Санкт-Петербург

Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

Производитель/организация, принимающая претензии

ООО «Гротекс»

Россия, 195279, Санкт-Петербург

Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

www.solopharm.com