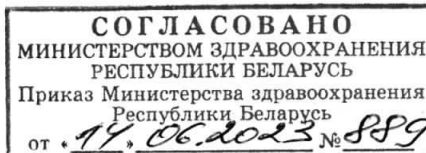


11185-2017



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВОФЛОКСАЦИН, 5 мг/мл, капли глазные.

Международное непатентованное наименование:

Levofloxacin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл препарата содержит действующее вещество – левофлоксацин (в виде левофлоксацина гемигидрата) – 5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный желтовато-зеленого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Местное лечение поверхностных бактериальных инфекций глаза, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами у взрослых и детей в возрасте от 1 года и старше (см. разделы 4.4 и 5.1).

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для всех пациентов

Закапывать по 1-2 капли в пораженный(ые) глаз(а) каждые два часа до 8 раз в сутки в период бодрствования в течение первых двух дней, а затем четыре раза в день с 3 по 5 день.

При применении нескольких офтальмологических препаратов местного действия интервалы между их применением должны быть не менее 15 минут.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического и бактериологического течения инфекции. Обычно длительность лечения составляет 5 суток.

Безопасность и эффективность при лечении язвы роговицы и бленнореи новорожденных не установлены.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Режим дозирования для детей в возрасте старше 1 года такой же, как для взрослых.

Безопасность и эффективность у детей в возрасте младше 1 года не установлены.

Левофлоксацин для однократного применения не рекомендуется применять у детей в возрасте до 1 года из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности.

Способ применения,

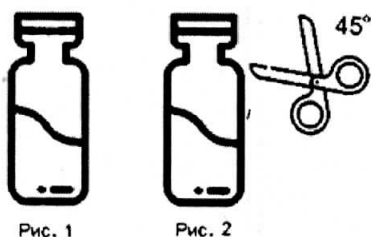
Только для местного офтальмологического применения.

Рекомендации по использованию флаконов в комплекте с крышкой-капельницей

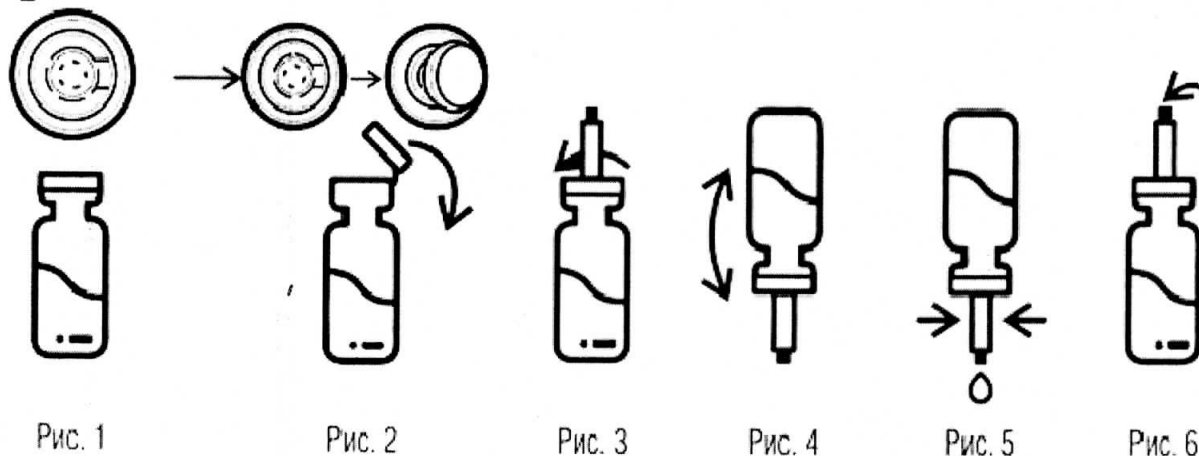
Перед применением внимательно прочитайте этот раздел и последовательно выполните операции, представленные ниже в тексте и на рисунках 1-6.

1. Достать из упаковки флакон.
2. Если флакон укупорен колпачком алюминиевым: расположить ножницы под углом 45 градусов к крышке, подцепив её нижний край, движением, направленным вверх, снять алюминиевый колпачок вместе с резиновой крышкой (рис. А 1-2).
3. Если флакон укупорен колпачком алюминиевым с пластиковой накладкой: с усилием потянуть за пластиковую накладку со стороны надрезов, поднимая ее вертикально, затем резко потянуть вниз вдоль флакона для нарушения целостности колпачка. Снять алюминиевый колпачок и резиновую пробку (рис. Б 1-2).
4. Достать капельницу из упаковки и плотно надеть ее на флакон (рис. 3).
5. Перевернуть флакон строго вертикально для удаления воздушного пузырька и подождать несколько секунд. В случае большого пузырька вернуть флакон в исходное положение, а затем медленно повторить действие, аккуратно постучав по дну флакона (рис. 4).
6. Закапать капли, нажимая указательным и большим пальцем на пипетку (рис. 5). Нельзя прикасаться пипеткой к глазу или другим поверхностям – это может привести к инфицированию раствора.
7. Перевернув флакон, закрыть пипетку специальной пробкой (рис. 6).

А



Б



Препарат закапывают в конъюнктивный мешок. Для уменьшения всасывания рекомендуется после инстилляций пережимать глазной канал на 1-2 минуты, надавливая пальцем у внутреннего угла глаза.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу левофлоксацину, другим

хинолонам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Глазные капли Левофлоксацин нельзя вводить субконъюнктивально, а также непосредственно в переднюю камеру глаза.

Как и в отношении других антимикробных препаратов, длительное применение препарата может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, в том числе грибов. Если происходит ухудшение симптомов инфекции или спустя определенный период клинического улучшения не наблюдается, необходимо прекратить использование препарата и назначить альтернативную терапию. При наличии клинических показаний пациент должен быть обследован с помощью дополнительных средств, например, биомикроскопия со щелевой лампой, а, при необходимости, с помощью окрашивания флуоресцеином.

При наличии симптомов поверхностной бактериальной инфекции глаз пациенты не должны использовать контактные линзы.

Фторхинолоны для системного применения могут вызывать реакции гиперчувствительности даже после однократного применения. При появлении аллергической реакции на левофлоксацин следует прекратить применение глазных капель.

Фторхинолоны для системного применения, включая левофлоксацин, также могут вызывать воспаление и разрыв сухожилий, особенно у пожилых пациентов и тех, кто одновременно проходит лечение кортикостероидами. Поэтому следует проявлять осторожность и прекратить лечение Левофлоксацином при первых признаках воспаления сухожилий (см. раздел 4.8).

Препарат содержит бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаз и обесцвечивание мягких контактных линз. Любые контактные линзы следует снимать перед закапыванием препарата и надевать не ранее, чем через 15 минут после него.

Дети

Особые указания и меры предосторожности при применении препарата одинаковы для взрослых и детей старше 1 года.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия левофлоксацина в виде глазных капель не проводилось.

Поскольку максимальные концентрации левофлоксацина в плазме после местного применения по меньшей мере в 1000 раз ниже, чем после приема стандартных доз внутрь, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, характерное для системного применения, скорее всего, клинически незначимо.

Дети

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных данных о применении левофлоксацина беременными женщинами нет. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Глазные капли Левофлоксацин можно применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Лактация

Левофлоксацин выделяется с грудным молоком. Однако, при применении

левофлоксацина в терапевтических дозах, никакого воздействия на грудного ребенка не ожидается. Глазные капли Левофлоксацин можно применять в период лактации только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для грудного ребенка.

Фертильность

При местном офтальмологическом применении левофлоксацин не вызывал снижения фертильности у крыс при воздействии, значительно превышающего максимальное воздействие на человека (см. раздел 5.3).

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

Глазные капли Левофлоксацин незначительно оказывают влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В случае каких-либо кратковременных нарушений зрения, пациенту следует подождать, пока зрение не восстановится, прежде чем управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции могут возникать примерно у 10% пациентов. Нежелательные реакции обычно проявляются в легкой или умеренной форме, носят преходящий характер и, как правило, ограничиваются поражением глаз.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции, оцененные как определенно, вероятно или возможно связанные с лечением, были зарегистрированы в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения.

Системно-органные классы	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	Экстраокулярные аллергические реакции, включая кожную сыпь	редко
	Анафилаксия	очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Жжение глаз, снижение остроты зрения и раздражение слизистой оболочки	часто
	Матирование век, хемоз, конъюнктивальная сосочковая реакция, отек век, дискомфорт, зуд и боль в глазах, конъюнктивальная инъекция, фолликулы конъюнктивы, сухость глаз, эритема век и светобоязнь. Преципитатов на роговице, во время проведения клинических исследований, не наблюдалось.	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	Ринит	нечасто
	Отек гортани	очень редко

Системно- органные классы	Нежелательная реакция	Частота
средостения		

Нежелательные реакции, которые наблюдались при системном применении левофлоксацина и потенциально могут возникать также при применении препарата Левофлоксацин:

У пациентов, получавших системные фторхинолоны, сообщалось о разрывах сухожилий плеча, кисти, ахиллова сухожилия или других сухожилий, которые требовали хирургического вмешательства или приводили к длительной нетрудоспособности. Исследования и опыт постмаркетингового применения системных хинолонов показывают, что риск этих разрывов может быть увеличен у пациентов, получающих кортикостероиды, особенно у пожилых пациентов, и сухожилий, находящихся под большой нагрузкой, включая ахиллово сухожилие (см. раздел 4.4).

Дети

Ожидается, что частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

Общее количество левофлоксацина, содержащееся в одном флаконе глазных капель, слишком мало, чтобы вызвать токсические реакции даже после случайного приема внутрь. При необходимости может быть проведено клиническое наблюдение пациента и приняты соответствующие меры.

После местного применения избыточной дозы глазных капель Левофлоксацин глаза следует промыть чистой (водопроводной) водой комнатной температуры.

Дети

Действия, которые необходимо предпринять в случае передозировки, одинаковы для взрослых и детей в возрасте старше 1 года.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, применяемые в офтальмологии. Противомикробные препараты. Фторхинолоны.

Код АТС: S01AE05.

Левофлоксацин представляет собой L-изомер рацемической лекарственной субстанции офлоксацина. Антибактериальная активность офлоксацина обусловлена главным образом L-изомером.

Механизм действия

Как антибактериальный препарат класса фторхинолонов, левофлоксацин избирательно ингибирует бактериальные топоизомеразы II типа – ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Предпочтительными мишенями левофлоксацина в грамотрицательных бактериях является ДНК-гираза, а в грамположительных топоизомераза IV.

Механизмы формирования резистентности

Устойчивость бактерий к левофлоксацину может развиваться главным образом за счет двух основных механизмов: снижения внутрибактериальной концентрации лекарственного препарата или изменений ферментов-мишеней лекарственного препарата. Изменение участков-мишеней происходит в результате мутаций в хромосомных генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразу IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* у *Staphylococcus aureus*). Резистентность, вызванная низкой внутрибактериальной концентрацией препарата, происходит в результате изменения поринов внешней мембраны (*OmpF*), что приводит к снижению проникновения фторхинолонов в грамотрицательные бактерии, либо в результате эффлюксного насоса. Резистентность, вызванная эффлюксным насосом, наблюдалась у пневмококков (*PmrA*), стафилококков (*NorA*), анаэробов и грамотрицательных бактерий. Наконец, резистентность к хинолонам, опосредованная плазмидами (определяемая геном *qnr*), наблюдалась у *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*.

Перекрестная резистентность

Между препаратами класса фторхинолонов может наблюдаться перекрестная резистентность. Тем не менее, единичные мутации могут не приводить к клинической резистентности, но множественные мутации обычно приводят к клинической резистентности ко всем препаратам класса фторхинолонов. Изменения поринов наружной мембраны и системы эффлюксного насоса могут обладать широкой субстратной специфичностью, воздействуя на несколько классов антибактериальных препаратов и приводя к полирезистентности.

Пограничные значения

Пограничные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК), отделяющие чувствительные от 'средне-чувствительных организмов и средне-чувствительные от резистентных организмов в соответствии с пограничными значениями EUCAST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам), следующие:

Pseudomonas spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* групп A, B, C, G:

Чувствительный ≤ 1 мг/л, резистентный > 2 мг/л

Streptococcus pneumoniae: чувствительный ≤ 2 мг/л, резистентный > 2 мг/л.

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: чувствительный ≤ 1 мг/л, резистентный > 1 мг/л.

Все другие патогены: чувствительный ≤ 1 мг/л, резистентный > 2 мг/л.

Антибактериальный спектр (категория чувствительности и характеристики резистентности согласно EUCAST)

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической временной зависимостью, в связи с чем, желательно до начала терапии получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Таким образом, представленная информация дает лишь приблизительное представление о вероятности того, будут ли микроорганизмы чувствительными к левофлоксацину или нет.

Следует проконсультироваться с экспертами, если локальные данные о резистентности ставят под вопрос эффективность лекарственного препарата для лечения некоторых типов инфекций.

Ниже представлены только те виды бактерий, которые обычно вызывают наружные инфекции глаз, такие как конъюнктивит.

1118Б-2017

**Категория I: Обычно чувствительные микроорганизмы:**Аэробные грамположительные микроорганизмы:*Staphylococcus aureus (MSSA)**,*Streptococcus pneumonia*,*Streptococcus pyogenes*,

Viridans group streptococci;

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:*Escherichia coli*,*Moraxella catarrhalis*,*Haemophilus influenza*,*Pseudomonas aeruginosa* (местные штаммы);Другие микроорганизмы:*Chlamydia trachomatis* (лечение пациентов с хламидийным конъюнктивитом требует сопутствующей системной антимикробной терапии).**Категория II: Микроорганизмы, для которых приобретение резистентности может быть проблемой:**Аэробные грамположительные микроорганизмы:*Staphylococcus aureus (MRSA)***,*Staphylococcus epidermidis*;Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:*Pseudomonas aeruginosa* (больничные штаммы).* Метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*** Метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*

Данные о резистентности, представленные выше, основаны на результатах многоцентрового мониторингового исследования (Ophthalmic Study) распространенности резистентности среди бактериальных изолятов, полученных от пациентов с инфекциями глаз в Германии, июнь – ноябрь 2004 г.

Организмы были классифицированы как чувствительные к левофлоксацину на основании чувствительности *in vitro* и концентрации в плазме, достигнутых после системной терапии. Местная терапия позволяет достичь более высоких пиковых концентраций, чем в плазме. Однако неизвестно, может ли или каким образом кинетика препарата после местного применения в глаза изменить антибактериальную активность левофлоксацина.

Дети

Фармакодинамические свойства одинаковы у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.

5.2. Фармакокинетические свойства

После инстилляций в глаз левофлоксацин хорошо сохраняется в слезной пленке.

В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что средние концентрации левофлоксацина в слезной пленке, измеренные через четыре и шесть часов после местного применения, составили 17,0 и 6,6 мкг/мл, соответственно. У пяти из шести исследованных добровольцев концентрации левофлоксацина составляли 2 мкг/мл или выше через 4 часа после инстилляций. У четырех из шести добровольцев эта концентрация сохранялась через 6 часов после инстилляций.

Пенетрация в водянистую влагу левофлоксацина после местного применения левофлоксацина 5 мг/мл и глазных капель офлоксацина 3 мг/мл была изучена у 35 пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты. Одну каплю каждого препарата закапывали в оперируемый глаз четыре раза (за 1 час, 45 мин, 30 мин и 15 мин до операции).

Средняя концентрация левофлоксацина в водянистой влаге была статистически

11185-2017

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

значимо выше, чем концентрация офлоксацина ($p=0,0008$). Фактически, средняя концентрация левофлоксацина была примерно вдвое выше, чем средняя концентрация офлоксацина ($1139,9 \pm 717,1$ нг/мл и $621,7 \pm 368,7$ нг/мл, соответственно). Концентрацию левофлоксацина в плазме измеряли у 15 здоровых взрослых добровольцев в разное время в течение 15 дней применения раствора глазных капель, содержащих левофлоксацин 5 мг/мл. Средняя концентрация левофлоксацина в плазме крови через 1 час после применения препарата варьировала от 0,86 нг/мл в 1-е сутки до 2,05 нг/мл на 15-е сутки. Максимальная концентрация левофлоксацина, равная 2,25 нг/мл, была измерена на 4-е сутки после 2 дней применения препарата каждые 2 часа до 8 раз в сутки. Максимальные концентрации левофлоксацина увеличились с 0,94 нг/мл в 1-е сутки до 2,15 нг/мл на 15-е сутки, что в 1000 раз ниже, чем его концентрация после приема внутрь стандартных доз левофлоксацина.

На данный момент концентрации левофлоксацина в плазме, достигаемые после закапывания в инфицированные глаза, неизвестны.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические эффекты после инстилляций глазных капель левофлоксацина в дозе 5 мг/мл отмечались только при воздействии, значительно превышающих максимальное воздействие на человека, что указывает на малое значение их для клинического применения.

В исследованиях на животных было показано, что ингибиторы гиалуроната вызывают нарушения роста опорных суставов.

Как и другие фторхинолоны, левофлоксацин оказывал воздействие и на хрящи (образование пузырей и полостей) у крыс и собак после приема внутрь высоких доз.

Нельзя исключать катарактогенный потенциал из-за отсутствия специальных исследований.

На основании имеющихся данных нельзя исключить нарушения зрения у животных.

Репродуктивная токсичность

Левофлоксацин в преоральных дозах до 810 мг/кг/сутки не обладает тератогенностью у крыс. Поскольку было показано, что левофлоксацин полностью всасывается, его кинетика линейна. Не было отмечено различий в фармакокинетических параметрах между однократным и многократным пероральными дозами. Системное воздействие у крыс, получавших дозу 810 мг/кг/сутки, было примерно в 50 000 раз больше, чем у людей после введения 2 капель левофлоксацина 5 мг/мл в оба глаза. У крыс максимально высокая доза вызывала повышенную смертность плода и задержку созревания, соответствующей токсичности для беременной самки. У кроликов, при пероральном приеме до 50 мг/кг/сутки или при внутривенном введении до 25 мг/кг/сутки, тератогенного эффекта не наблюдалось.

Левофлоксацин не приводил к снижению фертильности у крыс при пероральных дозах до 360 мг/кг/сутки, что примерно в 16 000 раз выше концентрации в плазме, достигаемой после введения 8 доз в глаза у человека.

Генотоксичность

Левофлоксацин не вызывал генные мутации в клетках бактерий или млекопитающих, однако приводил к хромосомным aberrациям в клетках легкого китайского хомячка (CHL) *in vitro* при концентрации 100 мкг/мл или выше в отсутствие метаболической активации. В исследованиях *in vivo* генотоксического потенциала не выявлено.

Фототоксический потенциал

Исследования на мышах показали, что левофлоксацин после перорального и внутривенного введения обладает фототоксической активностью только в очень высоких дозах. После нанесения 3% офтальмологического раствора левофлоксацина на выбритую кожу морских свинок не наблюдалось ни кожного фотосенсибилизирующего

11185-2017



потенциала, ни кожного фототоксического потенциала. Левофлоксацин не продемонстрировал генотоксического потенциала в фотомутагенном анализе и препятствовал развитию опухоли в исследовании фотоканцерогенности.

Канцерогенный потенциал

В долгосрочном исследовании канцерогенности у крыс левофлоксацин не проявлял канцерогенного потенциала после ежедневного приема с кормом в дозе до 100 мг/кг/сутки в течение 2 лет.

Оценка экологических рисков (ERA)

Рассчитанная прогнозируемая концентрация в окружающей среде ($PEC_{Surfacewater}$) для глазных капель, содержащих левофлоксацин в дозе 5 мг/мл, находится ниже предела вмешательства 0,01 мкг/л, а значение $LogKow$ для левофлоксацина находится ниже предела вмешательства 4,5.

Крайне маловероятно, что глазные капли Левофлоксацина в дозе 5 мг/мл будут представлять опасность для окружающей среды, так как никаких других экологических проблем для этого препарата и его действующего вещества левофлоксацина не наблюдается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид

Натрия хлорид

Динатрия эдетат

Кислота хлористоводородная 1 М раствор

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Вскрытый флакон хранить в защищенном от света месте при температуре от 15°C до 25°C в течение 4 недель.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми или комбинированными из алюминия и пластмассы. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. Флакон вместе с крышкой-капельницей и листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

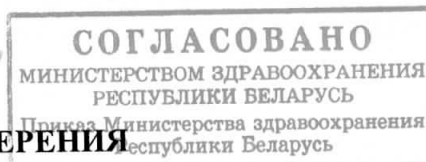
Нет особых требований к утилизации.

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

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

1118Б-2017

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

**8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации:

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА