МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВОФЛОКСАЦИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Левофлоксацин

Международное непатентованное или группировочное наименование: левофлоксацин

Лекарственная форма: капли глазные

Состав

Действующее вещество:

левофлоксацина гемигидрата	- 5,12 мг
в пересчете на левофлоксацин	- 5 мг

Вспомогательные вещества:

натрия хлорид	- 9 мг
бензалкония хлорид	- 0,05 мг
хлористоводородной кислоты раствор 1 М	- до pH 6,0 - 7,0
или	
натрия гидроксида раствор 1 М	
вода для инъекций	- до 1 мл

Описание: прозрачный раствор светло-желтого или зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон

Код АТХ: S01AX19

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левофлоксацин - это L-изомер рацемической лекарственной субстанции офлоксацина. 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 pneumococci *(PmrA),* staphylococci *(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 к множественной резистентности.

Установлена *in vitro* и подтверждена в клинических исследованиях эффективность в отношении грамположительных аэробов - *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные 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 метициллин-чувствительные/ лейкотоксинсодержащие/ умеренно чувствительные штаммы), в том числе *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus spp*. групп C и G, *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumonia* (пенициллин-чувствительные/умеренно чувствительные/ резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus spp*. группы *viridans* (пенициллин-чувствительные/ 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* (ампициллин-чувствительные/ 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* (метициллин-резистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus* (метициллин-резистентные штаммы); аэробные грамотрицательные микроорганизмы - *Burkhoideria 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* (метициллин-резистентные штаммы), прочие *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные метициллин-резистентные штаммы)*;* аэробные грамотрицательные микроорганизмы - *Alcaligenes xylosoxidane;* 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 инстилляции 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 инстилляции. У четырех из шести добровольцев эта концентрация сохранилась через 6 часов после инстилляции.

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.

Детский возраст до 1 года.

С осторожностью

Детский возраст.

Если препарат применяется для лечения детей, перед использованием обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет достаточных данных о применении 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

В малых концентрациях левофлоксацин попадает в грудное молоко. Маловероятно влияние левофлоксацина на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключить риск развития нежелательных реакций у ребенка. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии левофлоксацином, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Фертильность

После местного применения левофлоксацин не вызывал снижения фертильности у крыс при применении в дозах, значительно превышающих максимальную дозу для человека.

Способ применения и дозы

Местно. Препарат применяют в виде инстилляций.

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

Длительность курса лечения определяется тяжестью состояния, его клиническими и бактериологическими особенностями. Средняя продолжительность курса терапии составляет 5 дней, при отсутствии терапевтического эффекта к концу терапии рекомендуется пересмотреть диагноз и выбор лечебной тактики.

Для предотвращения микробной контаминации кончика флакона-капельницы и препарата необходимо избегать их соприкосновения с веками, кожей окологлазничной области и другими поверхностями.

При одновременном применении нескольких офтальмологических препаратов для местного применения необходимо соблюдать 15-минутный интервал между инстилляциями, глазные мази следует применять в последнюю очередь.

В целях предотвращения абсорбции препарата через слизистую оболочку носа, необходимо пальцем пережать носослезный канал на 2 - 3 минуты после инстилляций.

Побочное действие

Нежелательные реакции (НР) распределены в соответствии с классификацией поражения органов и систем органов согласно словарю MedDRA и частотой развития НР ВОЗ: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000), *частота неизвестна* (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: системные аллергические реакции, в том числе кожная сыпь.

Очень редко: анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, нарушение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: жжение в глазу, снижение зрения, нитчатое слизистое отделяемое в конъюнктивальной полости.

Нечасто: 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: фарингит.

Нечасто: ринит.

Очень редко: отек гортани.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, диспепсия, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто не известна: кожная сыпь, контактная экзема.

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

Поскольку препарат содержит бензалкония хлорид, возможно развитие контактного дерматита и раздражение глаза.

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 взаимодействия левофлоксацина в виде глазных капель не проводилось. Так как максимальная концентрация левофлоксацина в плазме после местного применения в 1000 раз меньше, чем при пероральном приеме, эффекты взаимодействия с другими лекарственными средствами маловероятны.

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.

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.

При длительном применении препарата возможно развитие точечной/язвенной токсической кератопатии у пациентов с синдромом «сухого» глаза или сопутствующими заболеваниями роговицы. Необходим тщательный контроль состояния роговицы таких пациентов в период лечения препаратом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Непосредственно после инстилляции возможно временное затуманивание зрения, в связи с чем, 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 флаконы-капельницы из полиэтилена высокого давления или смеси полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления в комплекте с крышками навинчиваемыми из полиэтилена низкого давления и пробками-капельницами из полиэтилена низкого давления, или во флаконы из полиэтилена высокого давления, укупоренные пробками-капельницами из полиэтилена высокого давления и крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Хранить после первого вскрытия флакона не более 30 суток.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование, адрес производителя и адрес места производства лекарственного препарата/ организация, принимающая претензии

ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», 680001, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Ташкентская, 22, т/ф (4212) 53-91-86.

Генеральный директор Ю.П. Швец
ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ»