

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОКСИМЕД
(LEVOXIMED)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 мл розчину містить левофлоксацину (у формі гемігідрату) 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, бензалконію хлорид, розчин натрію гідроксиду або кислота хлористоводнева концентрована, вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий світло-жовтий або зеленувато-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протимікробні засоби. Фторхінолони. Левофлоксацин. Код АТХ S01A E05.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Левофлоксацин є L-ізомером рацемічної лікарської речовини офлоксацину. Антибактеріальну дію чинить переважно L-ізомер офлоксацину.

Механізм дії

Левофлоксацин – це антибактеріальний засіб групи фторхінолонів, який пригнічує активність бактеріальних топоізомераз II типу – ДНК-гірази та топоізомерази IV. Дія левофлоксацину у грамнегативних бактеріях спрямована переважно на ДНК-гіразу, а у грампозитивних бактеріях на – топоізомеразу IV.

Механізми виникнення резистентності

Існують два основні механізми виникнення резистентності бактерій до левофлоксацину: зниження його концентрації всередині бактеріальної клітини та зміни в наборі ферментів, проти яких спрямована дія левофлоксацину. Такі зміни виникають внаслідок мутацій у хромосомальних генах, які кодують ДНК-гіразу (*gyrA* і *gyrB*) та топоізомеразу IV (*parC* і *parE*; *griA* і *griB* у *Staphylococcus aureus*). Причинами виникнення резистентності через зниження концентрації левофлоксацину всередині бактеріальної клітини є зміни поринів зовнішньої мембрани (OmpF), що зменшує можливість проникнення фторхінолонів усередину грамнегативних бактерій, або насоси, які сприяють відтоку речовин. Резистентність через відтік речовин описана у пневмококів (PmrA), стафілококів (NorA), анаеробних та грамнегативних бактерій. Повідомляли про резистентність до хінолонів через плазму крові (яка визначається геном *qnr*) у *Klebsiella pneumoniae* та *E. coli*.

Перехресна резистентність

Можливе виникнення перехресної резистентності між фторхінолонами. Одиначні мутації у результаті не спричиняють клінічної резистентності, але множинні мутації зазвичай дійсно спричиняють клінічну резистентність до всіх лікарських засобів класу фторхінолонів. Зміни поринів зовнішньої мембрани та системи відтоку речовин можуть мати широку специфічність субстрату, бути спрямовані проти кількох класів антибактеріальних засобів і призвести до виникнення множинної резистентності.

Граничні значення

Граничні значення МІК (мінімальної інгібуючої концентрації), які відділяють чутливі та помірно резистентні організми від резистентних згідно з граничним значенням EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Європейський Комітет з тестування чутливості до антимікробних лікарських засобів), такі:

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

чутливі ≤ 1 мг/л, резистентні > 2 мг/л;

Streptococcus pneumoniae: чутливі ≤ 2 мг/л, резистентні > 2 мг/л;

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: чутливі ≤ 1 мг/л, резистентні > 1 мг/л.

Решта патогенних мікроорганізмів: чутливі ≤ 1 мг/л, резистентні > 2 мг/л.

Спектр антибактеріальної дії

Поширеність набутої резистентності в окремих видів може варіювати в різних географічних точках та в часі, тому бажано мати місцеву інформацію щодо резистентності, особливо у процесі лікування тяжких інфекцій. Отже, представлена інформація надає лише приблизні керівні вказівки та рекомендації щодо можливої чутливості мікроорганізмів до левофлоксацину. Якщо поширеність резистентності на місці є такою, що користь від застосування лікарського засобу проти, принаймні, деяких видів інфекцій є сумнівною, у разі необхідності слід звернутися за консультацією до фахівця. У наведеній нижче таблиці представлені тільки ті види бактерій, які зазвичай спричиняють зовнішні інфекційні захворювання очей, такі як кон'юнктивіт.

Спектр антибактеріальної дії – категорії чутливості та характеристики резистентності згідно з вимогами EUCAST

Категорія I: поширені чутливі види	
Аеробні грампозитивні мікроорганізми:	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Viridans group streptococci</i>	
Аеробні грамнегативні мікроорганізми:	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Ізоляти з громадських місць)
Інші мікроорганізми:	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(При лікуванні пацієнтів із хламідійним кон'юнктивітом слід одночасно проводити системне антимікробне лікування)
Категорія II: види, для яких набута резистентність може створювати проблему	
Аеробні грампозитивні мікроорганізми:	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Аеробні грамнегативні мікроорганізми:	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Ізоляти з лікарень)

* MSSA = штами *Staphylococcus aureus*, чутливі до метициліну.

** MRSA штами *Staphylococcus aureus*, резистентні до метициліну.

Дані з резистентності, представлені у таблиці, базуються на результатах багатоцентрового наглядного дослідження (офтальмологічне дослідження) з поширеності резистентності серед ізолятів бактерій, отриманих від пацієнтів з очними інфекціями в Німеччині (червень – листопад 2004 року).

Мікроорганізми класифікували як чутливі до левофлоксацину на підставі чутливості, визначеної *in vitro*, та концентрацій у плазмі крові після системної терапії. При місцевому застосуванні були досягнуті вищі максимальні концентрації, ніж у плазмі крові. Проте невідомо, чи може кінетика левофлоксацину після місцевого закапування в око змінити його антибактеріальну дію і яким чином.

Пацієнти дитячого віку

Фармакодинамічні властивості однакові у дорослих та дітей віком від 1 року.

Фармакокінетика

Після закапування в очі левофлоксацин добре зберігається у слізній плівці.

У процесі дослідження здорових добровольців середні концентрації левофлоксацину у слізній плівці, виміряні через 4 і 6 годин після місцевого дозування, становили 17,0 і 6,6 мкг/мл відповідно. Через 4 години після введення дози у 5 із 6 досліджуваних добровольців концентрації становили 2 мкг/мл або вище. У 4 із 6 досліджуваних добровольців ця концентрація спостерігалась і через 6 годин після введення дози.

Концентрацію левофлоксацину у плазмі крові вимірювали у 15 здорових дорослих добровольців у різні моменти часу впродовж 15-денного курсу лікування. Середня концентрація

левофлоксацину у плазмі крові через 1 годину після застосування дози варіювала від 0,86 нг/мл у 1-й день до 2,05 нг/мл у 15-й день. Найвища максимальна концентрація левофлоксацину – 2,25 нг/мл – була зафіксована у 4-й день після 2 днів застосування дози кожні 2 години (загалом 8 доз на добу). Максимальні концентрації левофлоксацину збільшилися від 0,94 нг/мл у 1-й день до 2,15 нг/мл у 15-й день, що у 1000 разів менше, ніж концентрації, про які повідомляли після застосування стандартних пероральних доз левофлоксацину.

Концентрації левофлоксацину у плазмі крові, що були досягнуті після застосування лікарського засобу в уражене око, невідомі.

Клінічні характеристики

Показання

Місцеве лікування зовнішніх бактеріальних очних інфекцій у пацієнтів віком від 1 року, спричинених мікроорганізмами, чутливими до левофлоксацину.

Протипоказання

Гіперчутливість до левофлоксацину, до інших хінолонів або до інших компонентів лікарського засобу, наприклад бензалконію хлориду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Не проводили спеціальних досліджень щодо взаємодії левофлоксацину для місцевого застосування з іншими лікарськими засобами.

Оскільки максимальні концентрації левофлоксацину у плазмі крові після закапування в очі щонайменше у 1000 разів менші за ті, що спостерігалися після стандартних пероральних доз, то взаємодії, зазначені для системного застосування, навряд чи будуть клінічно значущими при застосуванні левофлоксацину для місцевого застосування.

Пацієнти дитячого віку

Ніяких досліджень щодо взаємодії лікарських засобів не проводили.

Особливості застосування

Лікарський засіб не можна вводити під кон'юнктиву. Розчин не слід вводити безпосередньо у передній відділ ока.

Як і у випадку з протиінфекційними лікарськими засобами, тривале застосування

левофлоксацину може призвести в результаті до надмірного розмноження нечутливих мікроорганізмів, у тому числі грибів. При погіршенні стану пацієнта через інфекцію або відсутності клінічного покращення впродовж відповідного періоду часу слід припинити застосування лікарського засобу та розпочати альтернативне лікування.

За клінічними показаннями пацієнта слід обстежити з використанням збільшувальних приладів, наприклад таких як біомікроскопія із застосуванням щілинної лампи, та, при потребі, фарбування флуоресцеїном.

Застосування системних фторхінолонів пов'язують з виникненням реакцій гіперчутливості, навіть після застосування однократної дози. У разі розвитку реакцій гіперчутливості застосування лікарського засобу слід припинити.

При системному застосуванні фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, можуть виникати запалення і розрив сухожиль, особливо у пацієнтів літнього віку, які одночасно приймають кортикостероїди. Під час застосування лікарського засобу слід дотримуватися обережності та при перших ознаках запалення сухожиль припинити його застосування (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікарський засіб містить бензалконію хлорид як консервант. Перед закапуванням лінзи слід зняти і почекати щонайменше 15 хвилин перед тим, як надягти їх знову. Бензалконію хлорид може змінювати колір м'яких контактних лінз.

Пацієнтам із бактеріальною зовнішньою очною інфекцією не слід носити контактні лінзи.

Також повідомлялося, що бензалконію хлорид спричиняє подразнення очей, симптоми сухості очей і може впливати на слізну плівку та поверхню рогівки. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із сухим оком та пацієнтам, у яких може бути порушена рогівка ока. У разі тривалого застосування слід спостерігати за пацієнтами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну функцію. Потенційний ризик для людини невідомий. Лікарський засіб слід застосовувати у період вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

Левофлоксацин проникає у грудне молоко. Однак при застосуванні у терапевтичних дозах не передбачається ніякого впливу на дитину, яка знаходиться на грудному годуванні. Лікарський засіб слід застосовувати у період годування груддю тільки тоді, коли очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для немовляти.

Фертильність

Левофлоксацин не спричиняв зниження здатності до запліднення щурів при експозиціях, що значно перевищують максимальний вплив на людину після офтальмологічного застосування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лікарський засіб чинить незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо спостерігається будь-який тимчасовий вплив на зір, пацієнту необхідно зачекати, доки зір проясниться, перед тим, як керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Лікарський засіб призначений для офтальмологічного застосування.

Краплі очні закапувати по 1–2 краплі в уражене(-ні) око (очі) кожні 2 години до 8 разів на добу впродовж перших 2 днів (одразу після пробудження), з 3-го по 5-й день – 4 рази на добу.

Тривалість лікування залежить від тяжкості розладу, а також від клінічного та бактеріологічного перебігу хвороби. Зазвичай термін лікування становить 5 діб.

Для запобігання забруднення края піпетки та розчину край піпетки не повинен контактувати з повіками або навколишніми ділянками ока.

При паралельному застосуванні різних місцевих очних лікарських засобів інтервал між закапуваннями повинен становити щонайменше 15 хвилин.

Пацієнти літнього віку

Таким пацієнтам немає необхідності у корекції дозування лікарського засобу.

Діти

Дози лікарського засобу, які застосовують дорослим та дітям віком від 1 року, подібні.

Безпека та ефективність застосування очних крапель левофлоксацину дітям віком від 1 року встановлені. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні однакові для дорослих і дітей віком від 1 року.

Безпека та ефективність застосування очних крапель левофлоксацину дітям віком до 1 року ще не встановлені. Немає відповідних даних.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу для лікування виразки рогівки та офтальмії новонароджених не встановлені.

Оскільки дані з безпеки та ефективності відсутні, лікарський засіб не рекомендовано призначати дітям віком до 1 року.

Передозування

Загальна кількість левофлоксацину у флаконі очних крапель занадто мала, щоб спричинити токсичні ефекти після випадкового перорального застосування. Якщо необхідно, пацієнта слід клінічно обстежити та вжити підтримувальних заходів. Після місцевого передозування лікарського засобу очі необхідно промити чистою водою кімнатної температури.

Пацієнти дитячого віку

Вживання заходів у випадку передозування подібні до тих, що вживаються у дорослих.

Побічні реакції

Приблизно у 10 % пацієнтів можна очікувати побічні реакції. Ці реакції зазвичай слабкі або помірні, тимчасові, в основному обмежуються ділянкою ока.

Оскільки лікарський засіб містить бензалконію хлорид, активна речовина цього консерванта може спричинити контактну екзему та/або подразнення.

Нижче наведені побічні реакції визначені, як точно, ймовірно або можливо пов'язані з лікуванням, про які повідомляли у процесі клінічних досліджень та післяреєстраційного нагляду.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

З боку імунної системи:

рідко – екстраокулярні очні алергічні реакції, у тому числі висипання на шкірі; дуже рідко – анафілаксія.

З боку нервової системи:

нечасто – головний біль.

З боку органів зору:

часто – печіння в очах, послаблення зору та поява тяжів слизу; нечасто – мутування повік, хемоз, папілярна реакція кон'юнктиви, блефарит із симптомами набряку та еритеми повік, дискомфорт в очах, свербіж в очах, біль в очах, кон'юнктивальна інфекція, гіперемія кон'юнктиви, кон'юнктивальні фолікули, сухість очей, еритема повік та фотофобія.

Відкладення на рогівці у процесі клінічних досліджень не спостерігалися.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

нечасто – риніт; дуже рідко – набряк гортані.

Пацієнти дитячого віку.

Частоту, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей можна очікувати подібними до тих, що виникають у дорослих.

Додаткові побічні реакції, які спостерігаються при системному застосуванні діючої речовини (левофлоксацин) та можуть потенційно виникати під час застосування цього лікарського засобу.

У пацієнтів, які застосовували системні фторхінолони, повідомляли про розриви сухожиль плеча, кисті рук, ахіллового та інших сухожиль, які потребували хірургічного втручання або призводили до тривалої втрати працездатності. Постмаркетингові дослідження та досвід застосування системних хінолонів показували, що можливе збільшення ризику розривів у пацієнтів, які застосовували кортикостероїди, особливо у пацієнтів літнього віку, та сухожиль під великим навантаженням, включаючи ахіллове сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

3 роки.

Після відкриття флакона препарат можна застосовувати протягом 28 днів.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 5 мл у полімерних флаконах-крапельницях; 1 флакон-крапельниця у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш. /

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна /

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.