

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Левонекст

(LevoNext)

–

Склад:

діюча речовина: левофлоксацину гемігідрат;

1 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрату 5,12 мг у перерахунку на левофлоксацин 5 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, натрію хлорид, натрію гідроксид 1N або кислота хлористоводнева 1N, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий водний розчин жовтуватого-зеленого кольору.

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 має 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 в грампозитивних бактеріях – на топоізомеразу IV.

Механізми виникнення резистентності.

Існують два основні механізми виникнення резистентності бактерій до левофлоксацину, а саме:

зниження концентрації препарату всередині бактеріальної клітини або зміни в наборі ферментів, проти яких спрямована дія препарату. Такі зміни виникають внаслідок мутацій у хромосомальних генах, які кодують ДНК-гіразу (*gyrA* and *gyrB*) та топоізомеразу IV (*parC* та *parE*; *grlA* та *grlB* у *Staphylococcus aureus*). Причинами виникнення резистентності через зниження концентрації препарату всередині бактеріальної клітини є зміни поринів зовнішньої мембрани (OmpF), що зменшує можливість проникнення фторхінолонів всередину грамнегативних бактерій, або насоси, що сприяють відтоку речовин. Резистентність через відтік речовин описана у пневмококів (PmrA), стафілококів (NorA), анаеробних та грамнегативних бактерій. Окрім цього, повідомляється про опосередковану плазмідами резистентність до хінолонів (визначається по *qnr* гена) у *Klebsiella pneumoniae* та *E. coli*.

Перехресна резистентність.

Можливе виникнення перехресної резистентності між фторхінолонами. Одинична мутація не спричиняє клінічної резистентності, але множинні мутації зазвичай 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 MIC (мінімальної пригнічувальної концентрації), які відділяють чутливі та помірно резистентні організми від резистентних згідно з граничними значеннями EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Європейський комітет з тестування чутливості до антимікробних препаратів), 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 мікроорганізмах може варіювати в різних географічних точках та в часі, тому бажано мати місцеву інформацію щодо резистентності, особливо в ході лікування тяжких інфекцій. Отже, представлена інформація надає лише приблизні керівні вказівки та рекомендації щодо можливої чутливості або відсутньої чутливості мікроорганізмів до левофлоксацину. За необхідності слід звернутися за консультацією до фахівця, якщо поширеність місцевої резистентності ставить під сумнів користь застосування лікарського препарату проти принаймні деяких видів інфекцій.

У наведеній нижче таблиці представлені тільки ті види бактерій, що 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 спостережувального 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 більш високі максимальні концентрації, ніж у плазмі крові. Проте невідомо, чи може кінетика препарату після місцевого закапування в око змінити антибактеріальну дію левофлоксацину, 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 ході дослідження з участю здорових добровольців середні концентрації левофлоксацину у слізній плівці, виміряні через 4 і 6 годин після місцевого застосування, становили 17,0 і 6,6 мкг/мл відповідно. Через 4 години після введення дози у п'яти з шести досліджуваних добровольців концентрації становили 2 мкг/мл або вище. У чотирьох із шести 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 препаратом. Середня концентрація левофлоксацину у плазмі крові через 1 годину після застосування дози варіювала від 0,86 нг/мл у день 1-й до 2,05 нг/мл на день 15-й. Найвища максимальна концентрація левофлоксацину – 2,25 нг/мл – була зафіксована на день 4-й після двох днів застосування дози кожні 2 години (загалом 8 доз на добу). Максимальні концентрації левофлоксацину збільшилися від 0,94 нг/мл у день 1-й до 2,15 нг/мл на день 15-й, що у 1000 разів менше, ніж концентрації, про які повідомляли після застосування стандартних пероральних доз левофлоксацину.

Концентрації левофлоксацину в плазмі крові, що були досягнуті після застосування препарату в уражене око, невідомі.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини левофлоксацину, підвищена чутливість до інших хінолонів або до будь-якого з компонентів препарату, наприклад бензалконію хлориду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не проводили спеціальних досліджень щодо взаємодії цього препарату з іншими ліками.

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 крапель очних ЛевоНекст.

Пацієнти дитячого віку.

Дослідження щодо взаємодії лікарських препаратів не проводили.

Особливості застосування.

Препарат не можна вводити під кон'юнктиву. Розчин не слід вводити безпосередньо у передню камеру ока.

Як і у разі застосування інших протиінфекційних лікарських засобів, тривале застосування може призвести в результаті до надмірного розмноження нечутливих мікроорганізмів, у тому

числі грибів. При погіршенні стану пацієнта через інфекцію або у разі відсутності клінічного покращення впродовж відповідного періоду часу слід припинити застосування препарату та розпочати альтернативний метод лікування.

За клінічними показаннями слід провести обстеження пацієнта з використанням збільшувальних приладів, наприклад біомікроскопію з використанням щілинної лампи та, при потребі, фарбування флуоресцеїном.

Застосування системних фторхінолонів пов'язують з виникненням реакцій гіперчутливості, навіть після застосування разової дози. При появі алергічної реакції на левофлоксацин застосування препарату слід припинити.

При системній терапії фторхінолонами, включаючи левофлоксацин, можуть виникати запалення та розрив сухожилля, особливо у пацієнтів літнього віку, які одночасно застосовували кортикостероїди. Тому необхідно проявляти обережність та при перших ознаках запалення сухожил'я припинити застосування препарату ЛевоНекст.

ЛевоНекст 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.

Повідомляли, що бензалконію хлорид спричиняє подразнення очей, симптоми сухості очей і може впливати на слізну плівку та поверхню рогівки. Слід з обережністю застосовувати пацієнтам із сухістю очей 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 про застосування левофлоксацину вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну функцію. Потенційний ризик для людини невідомий. Краплі очні ЛевоНекст, 5 мг/мл, слід призначати у період вагітності, тільки якщо очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Левофлоксацин проникає у грудне молоко. Однак не передбачається ніякого впливу на дитину, яка знаходиться на грудному годуванні, при застосуванні терапевтичних доз препарату ЛевоНекст. Краплі очні ЛевоНекст слід застосовувати у період годування груддю, тільки якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для немовляти.

Фертильність

Левофлоксацин не спричиняв зниження фертильності у щурів при експозиціях, що значно перевищують максимальну експозицію у людини після офтальмологічного застосування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Левонекст чинить незначний вплив на здатність керувати транспортним засобом і використовувати різні механізми.

Якщо спостерігається будь-який тимчасовий вплив на зір, пацієнту необхідно зачекати, доки зір проясниться, перед тим як керувати автомобілем або використовувати механізми.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Для запобігання забрудненню края піпетки та розчину край піпетки не повинен контактувати з повіками та ділянками навколо ока.

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

Безпека й ефективність лікування виразки рогівки та офтальмії новонароджених не встановлені.

Оскільки дані з безпеки та ефективності відсутні, Левонекст не рекомендується застосовувати пацієнтам віком до 1 року.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів літнього віку.

Спосіб застосування.

Офтальмологічне застосування.

Діти.

Дози препарату, які застосовують дорослим і дітям віком від 1 року, подібні.

Безпека та ефективність застосування препарату Левонекст дітям віком від 1 року встановлені.

Безпека та ефективність застосування препарату Левонекст дітям віком до 1 року на даний час не встановлені. Немає відповідних даних.

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 препарату очі необхідно промити чистою водою кімнатної температури.

Пацієнти дитячого віку.

Вжиття заходів у разі передозування подібне для дорослих і дітей віком від 1 року.

Побічні реакції.

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

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

Нижче наведено побічні реакції, які точно, ймовірно або можливо пов'язані з лікуванням та про які повідомляли у ході клінічних досліджень та післяреєстраційного нагляду.

З боку імунної системи.

Поодинокі ($\geq 1/10000$ – $< 1/1000$): екстраокулярні очні алергічні реакції, у тому числі висипання на шкірі.

Рідкісні ($< 1/10000$): анафілаксія.

З боку нервової системи.

Нечасті ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): головний біль.

З боку органів зору.

Часті ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): печіння в очах, послаблення зору та поява тяжів слизу.

Нечасті ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): матування повік, хемоз, папілярна реакція кон'юнктиви, набряк повік, дискомфорт в очах, відчуття стороннього тіла, свербіж в очах, біль в очах, кон'юнктивальна інфекція, кон'юнктивальні фолікули, сухість очей, еритема повік та фотофобія.

Відкладення на рогівці у ході клінічних досліджень не спостерігалися.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Нечасті ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): риніт.

Рідкісні ($< 1/10000$): набряк гортані.

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

У пацієнтів, які застосовували системні фторхінолони, повідомляли про розриви сухожиль плеча, кисті руки, 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.

Пацієнти дитячого віку.

Очікується, що частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей подібні до таких у дорослих.

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 першого відкриття флакон використати протягом 28 днів.

Умови зберігання.

Лікарський засіб не вимагає спеціальних умов зберігання. Тримати контейнер щільно закритим. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

РАФАРМ СА/RAFARM SA.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Тесі Пусі-Хатзі Агіу Лука, Пеанія (Аттика), індекс 19002, п/с 37, Греція/Thesi Pousi-Xatzi Agiou Louka, Paiania Attiki, TK 19002, TO 37, Greece.