

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОКСИМЕД

(LEVOXIMED)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 мл розчину містить левофлоксацину (в формі напівгідрату) 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, бензалконію хлорид, розчин натрію гідроксиду або кислоти хлористоводневої, вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин, практично без механічних включень.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології.

Левофлоксацин.

Код АТХ S01A E05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин є L-ізомером рацемічної лікарської речовини офлоксацину. Протибактеріальну дію має переважно L-ізомер офлоксацину.

Левофлоксацин, протибактеріальним засіб групи фторхінолонів, пригнічує активність топоізомераз II типу: ДНК-гіраз та топоізомераз IV бактерій. Дія левофлоксацину щодо грамнегативних бактерій спрямована переважно на DNA-гіразу, а щодо грампозитивних бактерій – на топоізомеразу IV.

Механізм виникнення резистентності

Існують два основні механізми виникнення резистентності бактерій до левофлоксацину: зниження концентрації препарату всередині бактеріальної клітини або зміни в наборі ферментів, проти яких спрямована дія препарату. Такі зміни виникають внаслідок мутацій в 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 в зовнішній мембрані (OmpF), що зменшує можливість проникнення фторхінолонів всередину грамнегативних бактерій, або насоси, які сприяють відтоку речовин. Резистентність через відтік речовин описана у пневмококів (PmrA), стафілококів (NorA), анаеробних та

грамнегативних бактерій. Повідомляється про резистентність до хінолонів через плазму (яка визначається геном *qnr*) у *Klebsiella pneumoniae* та *E. coli*.

Перехресна резистентність

Можливе виникнення перехресної резистентності між фторхінолонами. Одиначна мутація не призводить до клінічної резистентності, але множинні мутації зазвичай спричиняють клінічну резистентність до всіх лікарських засобів класу фторхінолонів. Зміни в зовнішній мембрані та системі відтоку речовин можуть мати широку специфічність до субстратів та бути спрямовані проти кількох класів протибактеріальних засобів і призвести до виникнення множинної резистентності.

Контрольні точки

Контрольні точки мінімальної пригнічувальної концентрації, які відділяють чутливі організми та організми з проміжною чутливістю від резистентних, мають такі значення:

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 під час лікування тяжких інфекцій. Отже, наведена інформація може слугувати лише приблизним керівництвом щодо можливої чутливості мікроорганізмів до левофлоксацину. Якщо поширеність резистентності на місці є такою, що застосування препарату проти принаймні деяких видів інфекції є сумнівним, при необхідності слід звернутися до фахівця.

У наведеній нижче таблиці подані види бактерій, які зазвичай спричиняють зовнішні інфекційні захворювання очей, зокрема 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 хворих на хламідійний кон'юнктивіт слід одночасно проводити системне протимікробне лікування)
Категорія II: види, які можуть створювати проблеми через набуту резистентність	
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

Мікроорганізми класифікували як чутливі до левофлоксацину на підставі чутливості, визначеної *in vitro*, та концентрації у плазмі після системної терапії. При місцевому застосуванні було досягнуто вищої пікової концентрації, ніж визначена у плазмі крові. Проте невідомо, чи може кінетика препарату після місцевого застосування в око змінити протибактеріальну дію левофлоксацину і яким чином.

Фармакокінетика.

Після застосування левофлоксацин добре зберігається у слізній плівці.

Існують дані про середні концентрації левофлоксацину у слізній плівці через 4 і 6 годин після місцевого дозування, що становили 17 і 6,6 мкг/мл відповідно. Також є повідомлення про те, що через 4 години після введення дози у п'яти з шести досліджуваних добровольців концентрація становила 2 мкг/мл і вище; у чотирьох з шести досліджуваних добровольців ця концентрація спостерігалася і через 6 годин після введення дози.

Повідомлялося про вимірювання концентрації левофлоксацину в плазмі крові у 15 здорових добровольців у різні моменти часу протягом 15-денного курсу застосування препарату. Середня концентрація левофлоксацину у плазмі крові через годину після прийому дози варіювалась від 0,86 нг/мл у 1-й день до 2,05 нг/мл на 15-й день. Найвищу максимальну концентрацію левофлоксацину – 2,25 нг/мл – було зафіксовано на 4-й день після 2 днів прийому кожні 2 години (загалом 8 доз на день).

Максимальні концентрації левофлоксацину зростали від 0,94 нг/мл у 1-й день до 2,15 нг/мл на 15-й день, що у 1 000 разів менше, ніж повідомлені концентрації після стандартних доз при прийомі левофлоксацину внутрішньо.

Концентрація левофлоксацину у плазмі крові після застосування в уражене око поки що невідома.

Клінічні характеристики.

Показання.

Місьцеве лікування зовнішніх бактеріальних очних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до левофлоксацину.

Протипоказання.

Гіперчутливість до левофлоксацину або інших компонентів препарату. Гіперчутливість до препаратів хінолінового ряду.

Дитячий вік до 1 року.

Вагітність та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не проводилося спеціальних досліджень щодо взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами.

Оскільки максимальні концентрації левофлоксацину у плазмі крові після введення в очі щонайменше у 1000 разів менші за ті, що спостерігалися після стандартних доз при введенні внутрішньо, то взаємодії, зазначені для системного застосування, навряд чи будуть клінічно значущі при застосуванні очних крапель Левоксимед.

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

Системне застосування деяких хінолонів, продемонструвало збільшення плазмової концентрації теофіліну, інтерферування метаболізму кофеїну, посилення впливу перорального антикоагулянту варфарину і його похідних, а також асоціювався з тимчасовим збільшенням креатиніну в сироватці крові у пацієнтів, які одночасно отримують системний циклоспорин.

Особливості застосування.

Препарат не можна вводити під кон'юнктиву.

Розчин не слід вводити безпосередньо у передній відділ ока.

При появі реакцій гіперчутливості застосування препарату слід припинити.

При погіршенні стану пацієнта слід припинити застосування препарату та розпочати альтернативний метод лікування.

Як і для інших протиінфекційних засобів, тривале застосування препарату може викликати появу надмірної кількості нечутливих мікроорганізмів, у тому числі грибків. При погіршенні стану або якщо протягом певного періоду часу покращання не спостерігається, слід припинити застосування препарату та розпочати альтернативне лікування. За клінічними показаннями хворого слід обстежити за допомогою збільшувальних приладів, наприклад біомікроскопа з щільним розрізом для лампи та, у разі потреби фарбуванням флуоресцеїном.

Системні фторхінолони пов'язані з серйозними та інколи зі смертельним результатом алергічними (анафілактичними) реакціями, навіть після застосування однократної дози.

Деякі реакції супроводжувались серцево-судинною недостатністю, втратою свідомості, ангіоневротичним набряком (у тому числі гортані, глотки або набряком обличчя), обструкції дихальних шляхів, диспное, кропив'яркою та свербіжем.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів літнього віку.

Контактні лінзи.

Хворим на бактеріальну зовнішню очну інфекцію не слід носити контактні лінзи. Очні краплі містять консервант бензалконію хлорид, що може спричинити подразнення очей.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний для застосування під час вагітності та у період годування груддю.

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

Можливе тимчасове затуманення зору після застосування препарату, необхідно зачекати, доки зір проясниться, перш ніж керувати автомобілем або оперувати іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тільки для місцевого застосування.

По 1-2 краплі в уражене око (очі) кожні 2 години до 8 разів на день протягом перших 2 днів, з 3-го по 5-й день – 4 рази на день.

Для запобігання забрудненню кінчика піпетки та розчину кінчик піпетки не повинен контактувати з повіками або іншою ділянкою навколо ока.

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

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

Діти

Препарат не застосовують дітям віком до 1 року.

Передозування.

Кількість левофлоксацину у флаконі очних крапель занадто мала, щоб спричинювати токсичні ефекти після випадкового прийому внутрішньо. Якщо необхідно, пацієнта слід клінічно обстежити та вжити підтримуючих заходів.

Після місцевого передозування препарату очі необхідно промити чистою водою кімнатної температури.

Побічні реакції.

Приблизно у 10 % пацієнтів можна очікувати небажані реакції. Ці реакції зазвичай є слабкими, помірними та тимчасовими і найчастіше обмежуються ділянкою ока.

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

З боку імунної системи.

Екстраокулярні очні алергічні реакції, у тому числі висипання на шкірі, анафілаксія.

З боку нервової системи.

Головний біль.

З боку органів зору.

Печіння в очах, послаблення зору та поява тяжів слизу, 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.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Риніт, фарингіт, набряк гортані.

Порушення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення.

Гарячка.

Термін придатності. 3 роки. Після відкриття флакона препарат можна використовувати протягом 4 тижнів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

УОРЛД МЕДИЦИН ОФТАЛЬМІКС ЛІМІТЕД, ВЕЛИКА БРИТАНІЯ / WORLD
MEDICINE OPHTHALMICS LIMITED, UNITED KINGDOM.

Виробник.

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія / S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження діяльності.

м. Отопень, вул. Ероїлор № 1А, 075100, округ Ілфов / Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100,
jud. Ilfov.