

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛевойНекст (LevoeyeNext)

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 жовтувато-зеленого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології.

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 – антибактеріальний засіб з групи фторохінолонів, пригнічує активність бактеріальних топоізомераз II типу – ДНК-гіразу та топоізомераз IV. Дія левофлоксацину у грамнегативних бактерій спрямована переважно на ДНК-гіразу, а у 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 унаслідок мутацій у хромосомальних генах, які кодують ДНК-гіразу (*gyrA* and *gyrB*) та топоізомеразу IV (*parC* та *parE*; *griA* та *griB* у *Staphylococcus aureus*). Причинами виникнення резистентності через зниження концентрації препарату всередині бактеріальної клітини є зміни поринів зовнішньої мембрани (*OmpF*), що зменшує можливість проникнення фторохінолонів всередину грамнегативних бактерій, або насоси, що сприяють відтоку речовин. Резистентність через відтік речовин описана у пневмококів (*PmrA*), стафілококів (*NotA*), анаеробних та грамнегативних бактерій. Повідомляється про резистентність до хінолонів через плазму крові (що визначається геном *qnr*) у *Klebsiella pneumoniae* та *E. coli*.

Перехресна резистентність

Можливе виникнення перехресної резистентності між фторохінолонами. Одиначна мутація не спричиняє клінічної резистентності, але множинні мутації зазвичай спричиняють клінічну резистентність до всіх лікарських засобів класу фторохінолонів. Зміни поринів зовнішньої мембрани та системи відтоку речовин можуть мати широку специфічність до субстратів, можуть бути спрямовані проти кількох класів протибактеріальних засобів і призвести до виникнення множинної резистентності.

Контрольні точки

Контрольні точки мінімальної пригнічувальної концентрації, що відділяють чутливі та помірно резистентні організми 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 у різних географічних точках та в часі, тому бажано мати місцеву інформацію щодо резистентності, особливо під час лікування тяжких інфекцій.

Невідомо, чи може кінетика препарату після місцевого застосування в око змінити антибактеріальну дію левофлоксацину і яким чином.

Таким чином, представлена інформація надає лише приблизні керівні вказівки та рекомендації щодо можливої чутливості або відсутньої чутливості мікроорганізмів до левофлоксацину. Якщо поширеність резистентності на місці є такою, що застосування лікарського препарату проти принаймні деяких видів інфекцій є сумнівним, у разі необхідності слід звернутися за консультацією до фахівця.

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)* – золотистий стафілокок	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – стрептокок пневмонії	
<i>Streptococcus pyogenes</i> – піогенний стрептокок	
Viridans group streptococci – стрептококи групи віриданс	
Аеробні грамнегативні мікроорганізми	
<i>Escherichia coli</i> – кишкова паличка	
<i>Haemophilus influenzae</i> – гемофільна паличка, паличка інфлюенци	
<i>Moraxella catarrhalis</i> – мораксела катараліс	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – синьогнійна паличка	(Ізоляти з громадських місць)
Інші мікроорганізми	
<i>Chlamydia trachomatis</i> – хламідія трахоматіс	(При лікуванні пацієнтів із хламідійним кон'юнктивітом слід одночасно проводити системне антимікробне лікування)
Категорія II: види, для яких набула резистентність може створювати проблему	
Аеробні грампозитивні мікроорганізми	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)** – золотистий стафілокок	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> – епідермальний стафілокок	
Аеробні грамнегативні мікроорганізми	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – синьогнійна паличка	(Ізоляти з лікарень)

* MSSA = штами *Staphylococcus aureus* (золотистого стафілококу), чутливі до метициліну

** MRSA = штами *Staphylococcus aureus* (золотистого стафілококу), резистентні до метициліну

Дані з резистентності, зазначені 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 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.

Діти

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

Фармакокінетика.

Після застосування левофлоксацин добре зберігається у слізній плівці.

Середні концентрації левофлоксацину у слізній плівці, виміряні через 4 і 6 годин після місцевого дозування, становили 17 і 6,6 мкг/мл відповідно. Через 4 години після введення дози у п'яти з шести досліджуваних добровольців концентрації становили 2 мкг/мл і вище; у чотирьох із шести досліджуваних добровольців ця концентрація спостерігалася і через 6 годин після введення дози.

Концентрацію левофлоксацину у плазмі крові вимірювали у 15 здорових добровольців у різні моменти часу протягом 15-денного курсу застосування препарату. Середня концентрація левофлоксацину у плазмі крові через 1 годину після застосування дози варіювалася 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 добу).

Максимальні концентрації левофлоксацину зростали від 0,94 нг/мл у 1-й день до 2,15 нг/мл на 15-й день, що у 1000 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 бактеріальних зовнішніх очних інфекцій у пацієнтів від 1 року, спричинених мікроорганізмами, чутливими до левофлоксацину.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини левофлоксацину, до інших хінолінів або до будь-якого іншого компонента препарату.

Дитячий вік до 1 року.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Тим не менше, системне застосування деяких хінолонів продемонструвало збільшення плазмової концентрації теофіліну, інтратерференування 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.

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 очних крапель ЛевоайНекст.

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

Пацієнти дитячого віку.

Ніяких досліджень щодо взаємодії лікарських препаратів не проводили.

Особливості застосування.

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

Системні фторхінолони пов'язані з серйозними алергічними (анафілактичними) реакціями, інколи з летальним наслідком, навіть після застосування однократної дози.

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

При появі алергічної реакції на левофлоксацин застосування препарату слід припинити.

Як і у випадку з протиінфекційними лікарськими засобами, тривале застосування 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 препарату та розпочати альтернативний метод лікування.

За клінічними показаннями пацієнта слід провести обстеження з використанням збільшувальних приладів, таких як, наприклад, біомікроскопія із застосуванням щільної лампи та, у разі потреби, фарбування флуоресцеїном.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Немає необхідності коригувати дозування для пацієнтів літнього віку.

Контактні лінзи.

Пацієнтам із зовнішньою бактеріальною очною інфекцією не слід носити контактні лінзи. Препарат містить консервант бензалконію хлорид, що може спричинити подразнення очей.

Діти.

Особливі застереження та запобіжні заходи при використанні однакові для дорослих і дітей віком від 1 року.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Відповідних даних щодо застосування левофлоксацину у період вагітності немає. Досліди на тваринах є недостатніми щодо впливу на перебіг вагітності та розвиток плода та ембріона, пологів та постнатального розвитку. Можливий ризик для людини невідомий. Препарат слід застосовувати у період вагітності лише у випадку, якщо потенційна користь для матері переважає можливий ризик для плода.

Годування груддю.

Левофлоксацин проникає у грудне молоко. Проте у терапевтичних дозах ЛевоайНекст не впливає на дитину. Очні краплі ЛевоайНекст у період годування груддю слід застосовувати лише у випадку, якщо потенційна користь переважає можливий ризик для дитини.

Фертильність

Левофлоксацин не спричиняє погіршення фертильності щурів при експозиції, що значно перевищує максимальний вплив на людину після застосування в очі.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Офтальмологічне застосування.

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

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

При паралельному застосуванні різних місцевих очних лікарських засобів, інтервал між закапуваннями має становити щонайменше 15 хвилин. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Для запобігання забрудненню піпетки та розчину край піпетки не повинен контактувати з повіками або навколишньою ділянкою ока.

Безпека та ефективність препарату при лікуванні виразок рогівки та бленореї новонароджених не встановлені.

Діти.

Дози препарату для таких пацієнтів подібні тим, що застосовують для дорослих і дітей віком від 1 року.

Безпека та ефективність препарату у дітей віком від 1 року встановлені.

Безпека та ефективність препарату у дітей віком до 1 року ще не встановлені.

Немає відповідних даних.

Передозування.

Кількість левофлоксацину у флаконі крапель очних занадто мала, щоб спричинити 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.

Діти.

Вживання заходів у випадку передозування подібне до таких, що застосовують для дорослих і дітей віком до 1 року.

Побічні реакції.

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

Оскільки препарат містить бензалконію хлорид, може виникнути контактна екзема та/або подразнення, спричинене активною речовиною або цим консервантом.

Нижче наведені побічні реакції, визначені як точно, імовірно або можливо пов'язані з лікуванням, про які повідомляли під час клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування очних крапель, що містять левофлоксацин:

З боку імунної системи

Рідко ($>1/10000$ до $<1/1000$): екстраокулярні очні алергічні реакції, включаючи зовнішні алергічні реакції, у тому числі висипання на шкірі.

Дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити, виходячи з існуючих даних): анафілаксія, включаючи анафілактичні реакції та анафілактичний шок.

З боку нервової системи

Нечасто ($>1/1000$ до $<1/100$): головний біль.

З боку органів зору

Часто ($>1/100$ до $<1/10$): печіння в очах, послаблення зору та поява тяжів слизу.

Нечасто ($>1/1000$ до $<1/100$): матування повік, хемоз, папілярна реакція кон'юнктиви, блефарит із симптомами набряку та еритеми повік, дискомфорт в очах, відчуття стороннього тіла, свербіж в очах, біль в очах, набряк кон'юнктиви, гіперемія кон'юнктиви, кон'юнктивальні фолікули, сухість очей та фотофобія.

Відкладення на рогівці під час клінічних досліджень не спостерігалися.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто (>1/1000 до <1/100): риніт, фарингіт.

Дуже рідко (<1/10000), невідомо (не можна оцінити, виходячи з існуючих даних): набряк гортані.

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

Дуже рідкісно (<1/10000), невідомо (не можна оцінити, виходячи з існуючих даних): гарячка.

Діти.

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

Термін придатності. 3 роки.

Після першого відкриття флакона розчин 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 його адреса місця провадження 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.