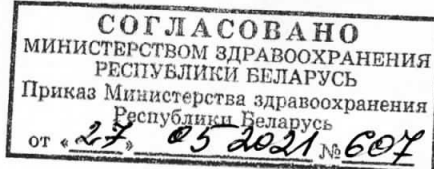


НД РБ

8531 - 2017



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ОФТАКВИКС®

Название лекарственного препарата
Офтаквикс®

Международное непатентованное название
Левифлоксацин

Лекарственная форма
Раствор/капли глазные, в тубик-капельницах для однократного применения.

Состав

1 мл глазных капель содержит:

Активное вещество: 5,12 мг левифлоксацина полугидрата, эквивалентного 5,0 мг левифлоксацина.

Вспомогательные вещества: Натрия хлорид, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид, вода для инъекций.

Одна капля объемом 38 мкл содержит приблизительно 0,19 мг левифлоксацинаполугидрата.

Описание

Прозрачный от светло-желтого до светло-зеленовато-желтого цвета раствор, не содержащий видимых включений.

Фармакотерапевтическая группа:

Офтальмологические препараты. Противомикробные средства. Фторхинолоны.

Код АТХ: S01AE05

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Левифлоксацин – это L-изомер рацемической лекарственной субстанции офлоксацина. Антибактериальная активность офлоксацина преимущественно обусловлена левовращающим изомером.

Как антибактериальный препарат класса фторхинолонов, левифлоксацин избирательно ингибирует бактериальную топоизомеразу II - ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Предпочтительными мишенями левифлоксацина в грамотрицательных бактериях является ДНК-гираза, а в грамположительных топоизомеразу IV.

Механизмы формирования резистентности

Устойчивость бактерий к левифлоксацину может развиваться преимущественно благодаря двум основным механизмам: снижению интрабактериальной концентрации препарата или изменению целевых ферментов. Изменение участков-мишеней происходит в результате мутаций в хромосомных генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразу IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* у *Staphylococcus aureus*). Резистентность, вызванная низкой интрабактериальной концентрацией, происходит в результате изменения поринов наружной мембраны (*OmpF*), приводящего к снижению проникновения фторхинолонов в грамотрицательные бактерии, либо в результате эффлюксного насоса. Резистентность, вызванная эффлюксным насосом, наблюдалась у пневмококков (*PmrA*), стафилококков (*NorA*), анаэробов и грамотрицательных бактерий. И наконец, резистентность к хинолонам, опосредованная плазмидами (определяемая геном *qnr*), наблюдалась у *Klebsiella pneumoniae* и *E.coli*.

Перекрестная резистентность

Между препаратами класса фторхинолонов может наблюдаться перекрестная резистентность. Тем не менее, единичные мутации могут и не привести к клинической резистентности, но множественные мутации обычно вызывают клиническую резистентность ко всем препаратам класса фторхинолонов. Изменения поринов наружной мембраны и системы эффлюксного насоса могут обладать широкой субстратной специфичностью, нацеливаясь на несколько классов антибактериальных препаратов и приводя к полирезистентности.

Пограничные значения

Пограничные значения MIC, отделяющие восприимчивых от промежуточно восприимчивых организмов и промежуточно восприимчивых от устойчивых организмов в соответствии с пограничными значениями EUCAST (Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности), являются следующими:

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

Восприимчивый ≤ 1 мг/л, резистентный > 2 мг/л

Streptococcus pneumoniae: восприимчивый ≤ 2 мг/л, резистентный > 2 мг/л

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: восприимчивый ≤ 1 мг / л, резистентный > 1 мг/л

Все другие патогенные микроорганизмы: восприимчивый ≤ 1 мг / л, резистентный > 2 мг/л

Антибактериальный спектр

Для отдельных видов распространенность приобретенной резистентности может варьировать географически и в зависимости от времени, и местная информация о резистентности желательна, особенно при лечении тяжелых инфекций. Поэтому представленная информация дает лишь приблизительное руководство по вероятности того, будут ли микроорганизмы восприимчивы к левофлоксацину или нет. При необходимости следует обратиться за советом к специалисту, когда местная распространенность резистентности такова, что польза от этого агента, по крайней мере, при некоторых типах инфекций сомнительна.

Только те виды бактерий, которые обычно ответственны за наружные глазные инфекции, такие как конъюнктивит, представлены ниже.

Антибактериальный спектр - категория восприимчивости и характеристики устойчивости согласно EUCAST:

Эффективен в отношении следующих микроорганизмов:

Категория I: Обычно восприимчивые виды

Аэробные Грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (MSSA)*

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans group streptococci

Аэробные Грамотрицательные микроорганизмы:

Escherichia coli

Branhamella (*Moraxella*) *catarrhalis*

Haemophilus influenzae

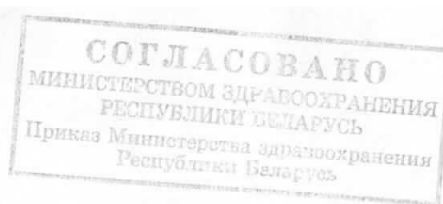
Pseudomonas aeruginosa (амбулаторные штаммы)

Другие микроорганизмы:

Chlamydia trachomatis (лечение пациентов с хламидийным конъюнктивитом требует сопутствующей системной антимикробной терапии)

Категория II: Виды, для которых приобретенная устойчивость может быть проблемой

Аэробные Грамположительные микроорганизмы:



Staphylococcus aureus (MRSA) **

Staphylococcus epidermidis

Аэробные Грамотрицательные микроорганизмы:

Pseudomonas aeruginosa (больничные штаммы)

* MSSA = метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*

** MRSA = метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*

Данные о резистентности, представленные выше, основаны на результатах многоцентрового мониторингового исследования (офтальмологическое исследование) по распространенности резистентности среди бактериальных изолятов, полученных от пациентов с глазными инфекциями в Германии, июнь - ноябрь 2004 г.

Организмы были классифицированы как восприимчивые к левофлоксацину на основании восприимчивости *in vitro* и концентраций в плазме, достигнутых после системной терапии. Местная терапия достигает более высоких пиковых концентраций, чем в плазме. Однако неизвестно, может ли или как кинетика лекарственного средства после местного введения в глаз изменить антибактериальную активность левофлоксацина.

Дети

Фармакодинамические свойства одинаковы у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.

Фармакокинетика

После инстилляции в глаз левофлоксацин хорошо сохраняется в слезной пленке.

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 испытуемых концентрации левофлоксацина составляли 2 мкг/мл и выше через 4 часа после инстилляции. У четырех из шести испытуемых эта концентрация сохранилась через 6 часов после инстилляции.

Пенетрации в водянистую влагу левофлоксацина после местного применения препарата Офтаквикс 5 мг/мл во флаконах и офлоксацин содержащих глазных капель 3 мг/мл было изучено у 35-ти пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты. Одну каплю каждого препарата закапывали в оперируемый глаз четыре раза (за 1 ч, 45 мин, 30 мин и 15 мин до операции).

Средняя концентрация левофлоксацина в водянистой влаге препарата Офтаквикс была статистически значимо выше, чем концентрация офлоксацина ($p = 0,0008$). Фактически, средняя концентрация левофлоксацина глазных капель Офтаквикс® в водянистой влаге была приблизительно вдвое выше, чем средняя концентрация офлоксацина ($1139,9 \pm 717,1$ нг/мл и $621,7 \pm 368,7$ нг/мл соответственно).

Концентрацию левофлоксацина в плазме крови измеряли у 15 здоровых взрослых добровольцев в разное время в течение 15-дневной применения глазных капель Офтаквикс 5 мг/мл. 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 на 15 день. 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. Максимальная концентрация левофлоксацина повысилась с 0,94 нг/мл в 1-е сутки до 2,15 нг/мл на 15-е сутки, что в 1000 раз ниже, чем его концентрация после приема внутрь стандартных доз левофлоксацина.

До настоящего времени, концентрации левофлоксацина в плазме, достигнутые после закапывания в инфицированные глаза, неизвестны.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические эффекты после инстилляций глазных капель Офтаквикс 5 мг/мл отмечались только при экспозициях значительно превышающих максимальную экспозицию у человека, что указывает на малую значимость их для клинического применения.

В исследованиях на животных было показано, что ингибиторы гиразы вызывают нарушения роста опорных суставов.

Как и другие фторхинолоны, левофлоксацин оказывал воздействие и на хрящи (образование пузырей и полостей) у крыс и собак после высоких пероральных доз.

Нельзя исключить катарактогенный потенциал, поскольку специальных исследований не проводили.

На основании имеющихся данных нельзя исключить нарушения зрения у животных.

Репродуктивная токсичность

Левофлоксацин в пероральных дозах до 810 мг/кг/сут не обладал тератогенностью у крыс. Поскольку было показано, что левофлоксацин полностью абсорбируется, его кинетика линейна. Не было отмечено различий в фармакокинетических параметрах между однократными и многократными пероральными дозами. Системное воздействие у крыс, получавших дозу 810 мг/кг/сут, было примерно в 50 000 раз больше, чем у людей после введения 2 капель Oftaquix 5 мг / мл глазных капель в оба глаза. У крыс максимально высокая доза вызывала повышенную смертность плода и задержку созревания, соответствующей токсичности для беременной самки. У кроликов, при пероральном введении до 50 мг/кг/сут или при внутривенном введении до 25 мг/кг/сут, тератогенного эффекта не наблюдалось.

Левофлоксацин не приводил к нарушению фертильности у крыс при пероральных дозах до 360 мг/кг/сутки, что примерно в 16000 раз выше плазматической концентрации, достигаемой после введения 8 доз в глаза у человека.

Генотоксичность

Левофлоксацин не вызывает мутаций генов в клетках бактерий и млекопитающих, однако приводит к хромосомным абберациям в клетках легкого китайского хомячка (CHL) *in vitro* при концентрации 100 мкг/мл или выше в отсутствие метаболической активации. В исследованиях *in vivo* генотоксического потенциала не выявлено.

Фототоксический потенциал

Исследования на мышах показали, что левофлоксацин после перорального и внутривенного введения обладает фототоксической активностью только в очень высоких дозах. После нанесения 3% офтальмологического раствора левофлоксацина на кожу морских свинок со сбритой шерстью не наблюдалось ни кожного фотосенсибилизирующего потенциала, ни кожного фототоксического потенциала. Левофлоксацин не продемонстрировал генотоксического потенциала в фотомутагенной пробе и препятствовал развитию опухоли в исследовании фотоканцерогенности.

Канцерогенный потенциал

В долгосрочном исследовании канцерогенности у крыс левофлоксацин не проявлял канцерогенного или опухолеродного потенциала после ежедневного введения с кормом в дозе до 100 мг/кг/сутки в течение 2 лет.

Оценка экологического риска (ERA)

Рассчитанная прогнозируемая концентрация в окружающей среде ($PEC_{Surfacewater}$) для глазных капель Oftaquix 5 мг/мл находится ниже предела вмешательства 0,01 мкг/л, а значение $LogKow$ для левофлоксацина находится ниже предела вмешательства 4,5.

Крайне маловероятно, что глазные капли Oftaquix 5 мг/мл будут представлять опасность для окружающей среды, поскольку для этого продукта и его активного вещества левофлоксацина не существует никаких других экологических проблем.

Показания к применению

Местное лечение поверхностных бактериальных инфекций глаза, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами у взрослых и детей в возрасте от 1 года и старше.

При использовании необходимо принимать во внимание официальное руководство по надлежащему применению антибактериальных средств.

Офтаквикс® показан к применению взрослыми, детьми в возрасте от 1 года до 12 лет и подростками в возрасте от 12 лет до 18 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу левофлоксацину, другим хинолонам или какому-либо из вспомогательных веществ.

Беременность, лактация и фертильность

Беременность:

Нет адекватных данных об использовании левофлоксацина у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел «Данные доклинической безопасности»). Потенциальный риск препарата для человека неизвестен. Глазные капли Офтаквикс®, 5 мг/мл, можно применять во время беременности, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кормление грудью:

Левофлоксацин поступает в грудное молоко. Однако, при использовании Офтаквикс® в терапевтических дозах, эффектов на грудного ребенка не ожидается. Глазные капли Офтаквикс®, 5 мг/мл, можно применять во время кормления грудью, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для грудного ребенка.

Фертильность

После введения в глаз левофлоксацин не вызывал ухудшения фертильности у крыс при воздействии, значительно превышающего максимальное воздействие на человека (см. раздел «Данные доклинической безопасности»).

С осторожностью

Детский возраст.

Способ применения и дозы

Для всех пациентов: закапывать по 1-2 капли в пораженный глаз(а) каждые два часа до 8 раз в сутки в период бодрствования в течение первых 2 суток, затем 4 раза в сутки в течение следующих 3 дней.

При применении нескольких офтальмологических препаратов местного действия интервалы между их применением должны быть не менее 15 мин.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического и бактериологического течения инфекции. Обычно длительность лечения составляет 5 суток.

Безопасность и эффективность при лечении язвы роговицы и бленнореи новорождённых не установлены.

Особые группы пациентов

Применение у детей

Режим дозирования для детей в возрасте старше 1 года такой же, как для взрослых.

Безопасность и эффективность у детей младше 1 года не установлена.

Поскольку нет доступных данных, Офтаквикс® в тубик-капельнице для однократного применения не рекомендуется применять детям в возрасте до 1 года.

Применение у пожилых пациентов:

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Способ применения

Для офтальмологического использования.

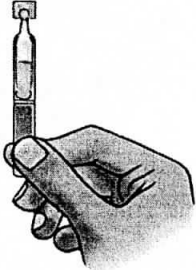
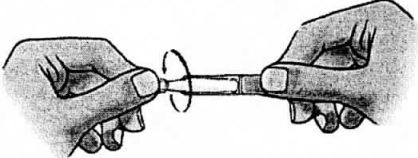

Не используйте препарат, если раствор мутный.

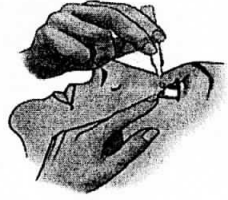
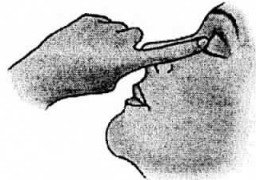
Перед закапыванием (инстилляцией) глазных капель:

Если это возможно, попросите кого-нибудь еще закапать Вам эти глазные капли.

Попросите их внимательно прочитать эту инструкцию, прежде чем применять эти глазные капли.

- 1) Тщательно вымойте руки.
- 2) Откройте сумку по пунктирной линии.
- 3) Извлеките одну тьюбик-капельницу для однократного применения из ленты тьюбик-капельниц.
- 4) Положите оставшуюся полоску обратно в сумку и сложите край, чтобы закрыть сумку.

<p>5) Убедитесь, что раствор находится в нижней части тьюбик-капельницы для однократного применения.</p>	
<p>6) Чтобы открыть контейнер, открутите наконечник</p>	
<p>7) Сидя или лёжа на спине запрокиньте голову назад. 8) Поместите кончик тьюбик-капельницы над глазом</p>	

<p>9) Оттяните нижнее веко вниз и посмотрите вверх.</p> <p>10) Слегка сжимая тюбик-капельницу закапайте одну каплю в пространство между нижним веком и глазным яблоком.</p>	
<p>11) Закройте глаз, слегка прижмите его внутренний угол пальцем в течение 1 минуты. Это поможет вам избежать попадания капель глазных в носослезный канал, повысить их эффективность и уменьшить риск возникновения неблагоприятных системных эффектов.</p>	

Если необходима еще одна капля и когда нужно закапать оба глаза, повторите шаги с 8 по 11.

Глазные капли Офтаквикс® не следует вводить внутрь глазного яблока.

Только для однократного применения. Глазные капли следует использовать сразу же после открытия тюбик-капельницы для однократного применения.

Содержимого одной тюбик-капельницы достаточно для закапывания в оба глаза.

Глазные капли после вскрытия одноразовой тюбик-капельницы должны быть использованы немедленно.

Использованные тюбик-капельницы должны быть утилизированы.

Побочное действие

Побочные эффекты могут возникать примерно у 10% больных. Побочные эффекты, как правило, проявляются в легкой или умеренной форме, носят преходящий характер и, обычно, ограничиваются глазными симптомами.

Побочные реакции, перечисленные ниже, представлены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой их возникновения. Частота возможных побочных реакций определяется с использованием следующей конвенции: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи).

Следующие побочные реакции, оцененные как определено, вероятно или возможно связанные с лечением, были зарегистрированы в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения с глазными каплями, содержащими левофлоксацин (глазные капли Офтаквикс® 5 мг / мл MD и глазные капли Офтаквикс® 5 мг / мл SD):

Нарушения иммунной системы

Редко ($> 1/10\ 000$ $< 1/1000$): Экстраокулярные аллергические реакции, включая кожную сыпь.

Очень редко (<1/10 000): Анафилаксия.

Нарушения нервной системы

Редко (> 1/10 000 < 1/100): Головная боль.

Со стороны глаз:

Часто (> 1/100 < 1/10):

Жжение глаз, снижение остроты зрения и появление слизи в виде тяжей.

Нечасто (> 1/1 000 < 1/100): Матирование век, хемоз, конъюнктивальная сосочковая реакция, отек века, дискомфорт, зуд и боль в глазах, конъюнктивальная инъекция, фолликулы конъюнктивы, сухость глаз, эритема век и фотофобия.

Преципитатов на роговице, во время проведения клинических исследований, не наблюдалось.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения

Нечасто (> 1/1 000 < 1/100): Ринит.

Очень редко (< 1/10 000): Отек гортани.

Кроме того, побочные реакции, связанные с системным использованием левофлоксацина могут также возникать и при приеме Офтаквикс®:

У пациентов, получавших системные фторхинолоны, сообщалось о разрывах сухожилий плеча, кисти, ахиллова сухожилия или других сухожилий, которые требовали восстановительной операции или приводили к длительной нетрудоспособности. Исследования и опыт пострегистрационного использования системных хинолонов показывают, что риск этих разрывов может быть увеличен у пациентов, получающих кортикостероиды, особенно у гериатрических пациентов и сухожилий, находящихся под большой нагрузкой, включая ахиллово сухожилие

Дети

Ожидается, что частота, тип и степень выраженности побочных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного препарата является важным. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения «пользы-риска» лекарственного препарата. Специалисты здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщения о побочных реакциях.

Передозировка

Общее количество левофлоксацина, содержащееся в одной тубик-капельнице глазных капель слишком мало, чтобы вызвать токсические реакции даже после случайного приема внутрь. При необходимости может быть проведено клиническое наблюдение пациента и предприняты вспомогательные меры. После местного применения избыточной дозы глазных капель Офтаквикс®, 5 мг/мл, глаз следует промыть чистой (водопроводной) водой комнатной температуры.

Дети

Действия, которые необходимо предпринять в случае передозировки, одинаковы для взрослых и детей в возрасте старше 1 года.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальных исследований по взаимодействию глазных капель Офтаквикс®, 5 мг/мл, не проводилось. Поскольку максимальная концентрация левофлоксацина в плазме после местного применения в глаз минимум в 1000 раз ниже, чем после приема стандартных доз

внутри, взаимодействие с другими лекарственными средствами, характерное для системного применения, скорее всего, клинически незначимо.

Дети

У детей исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились.

Особые указания и меры предосторожности

Глазные капли Офтаквикс[®], 5 мг/мл, нельзя вводить субконъюнктивально и непосредственно в переднюю камеру глаза.

Как и в отношении других антимикробных средств, длительное применение препарата может привести к росту резистентных штаммов микроорганизмов, в том числе грибков. Если происходит ухудшение симптомов инфекции или спустя определённый период клинического улучшения не наблюдается, необходимо прекратить использование препарата и назначить альтернативную терапию. При наличии клинических показаний пациент должен быть обследован с помощью дополнительных средств, таких как биомикроскопия со щелевой лампой, а, при необходимости, с помощью окрашивания флуоресцеином.

При наличии симптомов поверхностной бактериальной инфекции глаз пациенты не должны использовать контактные линзы.

Фторхинолоны для системного применения могут вызывать аллергические реакции даже после однократного применения. При появлении аллергической реакции на левофлоксацин следует прекратить применение глазных капель.

Фторхинолоны для системной применения, включая левофлоксацин, так же могут вызывать воспаление и разрыв сухожилий, особенно у пожилых пациентов и тех, кто параллельно лечился кортикостероидами. Поэтому следует проявлять осторожность и лечение Офтаквикс[®] следует прекратить при первых признаках воспаления сухожилий (см. раздел «Побочное действие»).

Дети

Меры предосторожности при использовании препарата одинаковы для взрослых и детей старше 1 года.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Глазные капли Офтаквикс[®] оказывают лишь незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и эксплуатировать оборудование.

В случае каких-либо кратковременных нарушений зрения пациентам следует рекомендовать подождать, пока зрение не восстановится, и лишь затем управлять автомобилем или эксплуатировать механическое оборудование.

Форма выпуска

Раствор/капли глазные 5 мг/мл.

По 0,3 мл раствора в тубик-капельницу для однократного применения. 10 тубик-капельниц, спаянных в виде пластмассовой ленты, вкладывают в пакеты, бумажные ламинированные трехслойные. 1 пакет вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения:

Хранить при температуре ниже 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

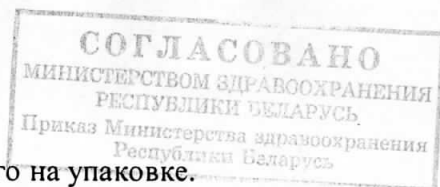
Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Срок годности:

2 года.

НД РБ

8531 - 2017



Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Использовать в течение 3 месяцев после первого вскрытия пакета с одноразовыми тьюбик-капельницами.

По истечении этого времени следует утилизировать все неиспользованные одноразовые контейнеры.

Сразу после использования следует утилизировать открытую тьюбик-капельницу для однократного применения с любым количеством оставшегося раствора.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

АО Сантен, Нииттюхаанкату 20, 33720 Тампере, Финляндия.

Производитель:

АО НекстФарма, Нииттюхаанкату 20, 33720 Тампере, Финляндия

Выпускающий контроль качества:

АО Сантен, Келлопортинкату 1, 33100 Тампере, Финляндия