

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сигницеф Плюс, 5 мг/мл + 5 мг/мл, капли глазные

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: кеторолак + левофлоксацин.

Каждый мл раствора содержит 5 мг кеторолака трометамола и 5 мг левофлоксацина (в виде гемигидрата).

Каждый флакон содержит 25 мг кеторолака трометамола и 25 мг левофлоксацина (в виде гемигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Сигницеф Плюс показан к применению у взрослых пациентов с 18 лет для профилактики и лечения инфекционных осложнений, боли и воспаления в послеоперационном периоде фактоэмульсификации катаракты и рефракционных операций.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

По 1 капле препарата в конъюнктивальный мешок 4 раза в день. Лечение начинают за 1 день до хирургического вмешательства и продолжают в течение 5 дней.

##### Дети

Безопасность и эффективность препарата Сигницеф Плюс у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

##### Способ применения

Препарат Сигницеф Плюс применяется местно, путем инстилляций в конъюнктивальный

мешок.

Глядя вверх, следует осторожно оттянуть нижнее веко и закапать препарат в конъюнктивальный мешок пораженного глаза.

Следует соблюдать интервал не менее 15 минут при одновременном применении препарата с другими глазными каплями. Глазные мази должны применяться в последнюю очередь.

#### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к кеторолаку, левофлоксацину, другим хинолонам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте (или другим салицилатам) и/или другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП);
- приступы бронхиальной астмы в анамнезе в ответ на применение ацетилсалициловой кислоты или других НПВП;
- беременность (III триместр).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Препарат Сигницеф Плюс предназначен только для местного применения в офтальмологии. Не следует вводить раствор субконъюнктивально, непосредственно в переднюю камеру глаза или принимать внутрь.

##### Кеторолак

Ввиду наличия у некоторых НПВП влияния на агрегацию тромбоцитов, что может увеличивать время кровотечения, применение НПВП в форме глазных капель после офтальмологических хирургических вмешательств может повышать риск кровотечения в тканях глаза (включая гифему). Кеторолак следует использовать с осторожностью у пациентов, в анамнезе которых зафиксирована склонность к кровотечению, или если пациенты получают другие лекарственные препараты, которые могут повышать время свертываемости крови.

Как и другие НПВП, кеторолак может маскировать симптомы инфекционных заболеваний глаз. Применение НПВП для местного применения может замедлять процесс заживления ран. Также известно, что глюкокортикостероиды (ГКС) для местного применения замедляют заживление. Одновременное местное применение НПВП и ГКС может замедлять процесс заживления ран. Одновременное применение офтальмологических ГКС с НПВП может привести к повышенному риску нежелательных реакций со стороны роговицы у восприимчивых пациентов. При длительном местном применении НПВП возможно развитие кератита, истончение и разрушение эпителия роговицы, эрозии роговицы, язвенного поражения

роговицы или ее перфорации. Перечисленные явления могут угрожать потерей зрения. У пациентов с признаками разрушения эпителия роговицы следует немедленно прекратить применение препарата и тщательно контролировать состояние роговицы.

Опыт применения НПВП для местного применения предполагает, что пациенты с осложнениями после хирургических офтальмологических вмешательств, денервацией роговицы, дефектами эпителия роговицы, сахарным диабетом, поверхностными заболеваниями глаз (например, синдромом «сухого глаза»), ревматоидным артритом или повторными хирургическими вмешательствами, проведенными в течение короткого промежутка времени, могут иметь повышенный риск развития нежелательных реакций со стороны роговицы, что может создать угрозу для зрения. НПВП для местного применения должны использоваться с осторожностью при лечении таких пациентов. Длительное применение может увеличить риск возникновения и степень тяжести нежелательных реакций со стороны роговицы.

Пострегистрационный опыт свидетельствует о том, что применение местных НПВП в течение 24 часов и более перед хирургической операцией на роговице и более 14 дней после нее может повышать риск осложнений со стороны роговицы и их тяжесть.

Следует избегать касания наконечником флакона глаза или поверхности вокруг глаз, так как это может привести к контаминации наконечника микроорганизмами, которые вызывают инфекционные заболевания глаз. Серьезное повреждение глаза и последующая потеря зрения могут стать следствием использования контаминированных растворов.

У пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе) кеторолак может спровоцировать развитие бронхоспазма или приступа бронхиальной астмы (см. раздел 4.8). При развитии аллергической реакции применение препарата следует прекратить.

#### Левифлоксацин

Длительное применение левифлоксацина может привести к развитию антибиотикорезистентности в результате чрезмерного роста устойчивых микроорганизмов, включая грибы. В случае развития инфекции следует отменить препарат и назначить терапию другими лекарственными препаратами. 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.

Фторхинолоны для системного применения могут вызывать реакции гиперчувствительности даже после однократного применения. При появлении аллергической реакции на левифлоксацин следует прекратить применение препарата.

Фторхинолоны для системной терапии, включая левифлоксацин, могут вызывать тендинит и

разрыв сухожилий, особенно у пожилых пациентов и тех, кто дополнительно применял ГКС. В данных случаях следует проявлять осторожность, и лечение левофлоксацином следует прекратить при первых признаках тендинита (см. раздел 4.8).

#### Вспомогательные вещества

Препарат Сигницеф Плюс содержит бензалкония хлорид, который может раздражать глаза. Перед применением препарата следует снять контактные линзы и не ранее, чем через 15 мин надеть их обратно. Бензалкония хлорид может обесцвечивать мягкие контактные линзы, в связи с чем следует избегать контакта препарата Сигницеф Плюс с мягкими контактными линзами. В связи с наличием в составе препарата консерванта бензалкония хлорида возможно развитие точечной или язвенной токсической кератопатии при длительном применении препарата пациентами с синдромом «сухого» глаза и сопутствующими заболеваниями роговицы. Требуется контроль состояния роговицы в ходе лечения таких пациентов.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействия не проводились.

#### Кеторолак

Кеторолак можно применять одновременно с другими офтальмологическими препаратами и препаратами для системного применения: антибиотиками, седативными препаратами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами карбоангидразы, миотическими и мидриатическими препаратами, местными анестетиками и циклоплегическими препаратами.

Кеторолак может замедлять заживление ран в послеоперационном периоде. Также известно, что ГКС для местного применения замедляют или пролонгируют заживление. Совместное применение офтальмологических НПВП и ГКС может в большей степени удлинять период заживления ран (см. раздел 4.4).

#### Левофлоксацин

Специальных исследований по взаимодействию левофлоксацина с другими лекарственными препаратами не проводилось. Максимальная концентрация левофлоксацина в плазме после инсталляции в глаз минимум в 1000 раз ниже, чем после приема стандартных доз внутрь, в связи с чем взаимодействие с другими лекарственными средствами маловероятно.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Препарат Сигницеф Плюс противопоказан к применению в III триместре беременности.

Применение препарата Сигницеф Плюс в I и II триместре беременности при необходимости возможно.

#### *Кеторолак*

Контролируемые клинические исследования применения кеторолака при беременности не проводились. В связи с известным влиянием препаратов, включая НПВП, ингибирующих синтез простагландинов, на развитие сердечно-сосудистой системы плода (закрытие артериального протока), применение кеторолака на поздних сроках (в III триместре) беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

На более ранних сроках (в I и II триместрах) беременности применять кеторолак следует с осторожностью, только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

#### *Левифлоксацин*

Данные о применении левифлоксацина у беременных женщин отсутствуют. Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или непрямых вредных эффектов (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение левифлоксацина во время беременности возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### Лактация

В связи с ничтожной системной экспозицией кеторолака и левифлоксацина у кормящей грудью женщины влияния на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не ожидается. Препарат Сигницеф Плюс допускается применять в период грудного вскармливания.

#### *Кеторолак*

Кеторолак проникает в грудное молоко. Ввиду низкой системной абсорбции кеторолака при местном применении, влияния на детей, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается. Тем не менее, у женщин в период грудного вскармливания следует применять кеторолак с осторожностью.

#### *Левифлоксацин*

Левифлоксацин проникает в грудное молоко, однако при применении левифлоксацина в терапевтических дозах влияние на детей, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается. Левифлоксацин следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания.

#### Фертильность

#### *Кеторолак*

Исследования влияния кеторолака на фертильность не проводились.

### *Левифлоксацин*

Левифлоксацин не оказывал влияния на фертильность крыс в экспозиции, значительно превышающей таковую у человека при местном применении в виде инстилляций (см. раздел 5.3).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

После применения препарата Сигницеф Плюс возможно временное снижение четкости зрения, и до ее восстановления не следует управлять транспортными средствами, работать с механизмами и заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания и реакции.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме нежелательных реакций

В ходе проведенного клинического исследования Фазы III у пациентов, применявших препарат Сигницеф Плюс, не было выявлено нежелательных реакций (НР), тогда как у пациентов, применявших препарат сравнения, часто развивались боль в месте инстилляции и помутнение в поле зрения.

НР распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ) редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

##### *Нежелательные реакции, специфичные для кеторолака*

| Системно-органный класс               | Очень часто | Часто                                                                | Нечасто | Частота неизвестна |
|---------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|---------|--------------------|
| Нарушения со стороны иммунной системы |             | Реакции гиперчувствительности, включая местные аллергические реакции |         |                    |
| Нарушения со стороны нервной системы  |             | Головная боль                                                        |         |                    |

|                                                                                |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                           |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны органа зрения                                             | Раздражение глаз (включая жжение), боль в глазах (включая чувство покалывания) | Поверхностный кератит, отек конъюнктивы глазного яблока и/или век, зуд, конъюнктивальная инъекция, инфекция глаза, воспаление глаза, ирит, образование преципитатов на роговице, кровоизлияние в сетчатку, кистозный макулярный отек, повышение внутриглазного давления, затуманивание зрения, снижение остроты зрения | Язва роговицы, инфильтраты роговицы, синдром «сухого» глаза, слезотечение | Истончение, эрозия, дефект эпителия роговицы или перфорация* роговицы, язвенный кератит, отек тканей глаз |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                           | Бронхоспазм, обострение бронхиальной астмы**                                                              |

\* Были получены отдельные постмаркетинговые сообщения о повреждениях роговицы, включая истончение роговицы, эрозию роговицы, дефект эпителия роговицы и перфорацию

роговицы. Они возникали у пациентов, применявших местные ГКС и/или с предрасполагающими сопутствующими заболеваниями в анамнезе (см. раздел 4.4).

\*\* Имеются постмаркетинговые сообщения о развитии бронхоспазма или обострении бронхиальной астмы у пациентов с известной гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте или НПВП или с бронхиальной астмой в анамнезе, приступы которой связаны с применением кеторолака.

*Нежелательные реакции, специфичные для левофлоксацина*

| Системно-органный класс               | Часто                                                                                              | Нечасто                                                                                                                                                 | Редко                                                    | Очень редко          |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|
| Нарушения со стороны иммунной системы |                                                                                                    |                                                                                                                                                         | Системные аллергические реакции, в том числе кожная сыпь | Анафилактический шок |
| Нарушения со стороны нервной системы  |                                                                                                    | Головная боль                                                                                                                                           |                                                          |                      |
| Нарушения со стороны органа зрения    | Жжение в глазах, снижение остроты зрения, нитчатое слизистое отделяемое в конъюнктивальной полости | Хемоз, конъюнктивальная инъекция, папиллярный конъюнктивит, отек век, эритема век, дискомфорт, зуд и боль в глазах, синдром «сухого» глаза, светобоязнь |                                                          |                      |
| Нарушения со стороны дыхательной      |                                                                                                    | Ринит                                                                                                                                                   |                                                          | Отек гортани         |

|                                                        |  |  |  |  |
|--------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| системы,<br>органов грудной<br>клетки и<br>средостения |  |  |  |  |
|--------------------------------------------------------|--|--|--|--|

Кроме того, НР, связанные с системным применением левофлоксацина, могут также развиваться и при местном применении. 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. По данным исследований и опыта пострегистрационного применения хинолонов риск разрывов сухожилий может быть повышен у пациентов, получающих ГКС. Риску разрыва больше подвержены те сухожилия, которые испытывают высокую нагрузку, например ахиллово сухожилие (см. раздел 4.4).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: 8 (7172) 235–135

Электронная почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве  
Здравоохранения Кыргызской республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: +996 312 21–92–78, 0800 800 26 26

Факс: +996 312 21–05–08

Электронная почта: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg/>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Общее количество кеторолака и левофлоксацина, которое содержится в одном флаконе препарата Сигницеф Плюс, слишком мало, чтобы вызвать токсические эффекты после случайного приема внутрь.

Симптомы передозировки могут представлять собой более выраженные клинически нежелательные явления.

##### Лечение

После местного применения избыточной дозы препарата Сигницеф Плюс глаз следует промыть чистой (водопроводной) водой комнатной температуры.

Лечение при передозировке симптоматическое.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; противовоспалительные средства в комбинации с противомикробными средствами; нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с противомикробными средствами.

Код АТХ: S01CC.

##### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

##### *Кеторолак*

Кеторолак – НПВП, обладающий анальгезирующей и противовоспалительной активностью. Он

ингибирует циклооксигеназу, необходимую для биосинтеза простагландинов, участвующих в реакции воспаления и возникновении болевого синдрома. После местного офтальмологического применения кеторолак снижает содержание простагландинов в водянистой влаге.

При системном применении кеторолак не вызывает сужение зрачка. Согласно результатам клинических исследований кеторолак не оказывает значимого влияния на внутриглазное давление.

#### *Левифлоксацин*

Синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. В качестве активного вещества содержит левифлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина.

Левифлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Левифлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*.

#### Механизм развития резистентности

Резистентность к левифлоксацину может развиваться, в первую очередь, по двум основным механизмам, а именно: снижение внутриклеточной концентрации левифлоксацина или изменения в мишенях действия левифлоксацина. Изменение мишеней – двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV является результатом мутаций в хромосомных генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразу IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* у *Staphylococcus aureus*). Устойчивость к левифлоксацину вследствие низкой внутриклеточной концентрации развивается в результате изменения системы пориновых каналов наружной мембраны клетки, что приводит к уменьшению поступления фторхинолона в грамотрицательные бактерии, или от эффлюксных насосов. Эффлюкс-опосредованная устойчивость описана в отношении *pneumococci* (*PmrA*), *staphylococci* (*NorA*), анаэробных и грамотрицательных бактерий. Плазмид-опосредованная устойчивость к хинолонам (определенная на основе гена *qnr*) была обнаружена в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. Возможно развитие перекрестной резистентности между фторхинолонами. Единичные мутации могут не приводить к клинической устойчивости, но множественные мутации вызывают клиническую устойчивость ко всем препаратам, входящим в класс фторхинолонов. Подверженные изменениям порины внешних мембран и системы эффлюкса могут иметь широкую субстратную специфичность, затрагивая несколько классов антибактериальных агентов и приводя к множественной резистентности.

Установлена *in vitro* и подтверждена в клинических исследованиях эффективность в отношении грамположительных аэробов – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллинчувствительные мультирезистентные штаммы – MDRSP), *Streptococcus pyogenes*; грамотрицательных аэробов – *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* и других микроорганизмов – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. В отношении большинства (> 90 %) штаммов следующих микроорганизмов *in vitro* установлены минимальные подавляющие концентрации левофлоксацина (2 мкг/мл и менее), однако эффективность и безопасность клинического применения левофлоксацина в терапии инфекций, вызванных этими возбудителями, не установлена в качественных и хорошо контролируемых исследованиях: грамположительные аэробы – *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* (группа C/F), *Streptococcus* (группа G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus viridans*; грамотрицательные аэробы – *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*; грамположительные анаэробы – *Clostridium perfringens*.

Чувствительные микроорганизмы: аэробные грамположительные микроорганизмы – *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus spp.*, в том числе *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные метициллинчувствительные/лейкотоксин-содержащие/умеренно чувствительные штаммы), в том числе *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллинчувствительные штаммы), *Streptococcus spp.* групп C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинчувствительные/умеренно чувствительные/резистентные штаммы), *Streptococcus spp.* группы *viridans* (пенициллинчувствительные/резистентные штаммы); аэробные грамотрицательные микроорганизмы – *Acinetobacter spp.*, в том числе *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacillus actinomycetecomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.*, в том числе *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (ампициллинчувствительные/резистентные штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella spp.*, в том числе *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria*

*gonorrhoeae* (продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp., в том числе *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., в том числе *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas* spp., в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., в том числе *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp.; анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp.; другие микроорганизмы – *Bartonella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella* spp., *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

Умеренно чувствительные микроорганизмы (минимальная подавляющая концентрация (МПК) более 4 мг/л): аэробные грамположительные микроорганизмы – *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* (метициллинрезистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus* (метициллинрезистентные штаммы); аэробные грамотрицательные микроорганизмы – *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*; анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.

Резистентные микроорганизмы (МПК более 8 мг/мл): аэробные грамположительные микроорганизмы – *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентные штаммы), прочие *Staphylococcus* spp. (коагулазоотрицательные метициллинрезистентные штаммы); аэробные грамотрицательные микроорганизмы – *Alcaligenes xylosoxidans*; другие микроорганизмы – *Mycobacterium avium*.

Минимальные подавляющие концентрации левофлоксацина для некоторых микроорганизмов:

| Микроорганизм                   | Чувствительные, мг/мл | Резистентные, мг/мл |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------|
| <i>Pseudomonas</i> spp.         | < 1                   | > 2                 |
| <i>Staphylococcus</i> spp.      | < 1                   | > 2                 |
| <i>Streptococcus</i>            | < 1                   | > 2                 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | < 1                   | > 2                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | < 1                   | > 1                 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>    | < 1                   | > 2                 |

Активность левофлоксацина *in vitro* примерно в 2 раза выше, чем активность офлоксацина в отношении представителей *Pseudomonas aeruginosa* и грамположительных микроорганизмов. В случае применения левофлоксацина в терапии хламидийных заболеваний органов зрения,

требуется проведение сопутствующей терапии.

Степень чувствительности микроорганизмов к левофлоксацину может иметь значительные географические различия.

Максимальная концентрация левофлоксацина, достигаемая при применении глазных капель 0,5 %, более чем в 100 раз превосходит значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) левофлоксацина для чувствительных микроорганизмов.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Было проведено многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование эффективности, безопасности и переносимости (Фаза III) с участием 130 взрослых пациентов после операции на глазном яблоке. 65 пациентов в течение 5 дней применяли препарат Сигницеф Плюс, 65 пациентов получали терапию препаратом сравнения, левофлоксацином, для демонстрации превосходства и чувствительности новой терапии. Проведенное исследование продемонстрировало превосходство терапии препаратом Сигницеф Плюс над препаратом сравнения в части достижения первичной и вторичных конечных точек эффективности, а также показало безопасность применения и хорошую переносимость новой терапии.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Кеторолак

#### *Абсорбция*

Растворы кеторолака трометамола (0,1 и 0,5 %) или плацебо инсталлировали пациентам за 12 и 1 ч до операции. При применении 0,1 % раствора концентрация кеторолака в водянистой влаге в момент операции у одного пациента находилась на нижнем пределе обнаружения (40 нг/мл), у 7 пациентов – ниже предела обнаружения. При применении 0,5 % раствора среднее содержание кеторолака трометамола в водянистой влаге пациентов составило 95 нг/мл. Концентрации простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) в водянистой влаге составляли: 80, 40 и 28 пг/мл при введении пациентам плацебо, 0,1 и 0,5 % растворов кеторолака трометамола соответственно. В 21-дневном исследовании переносимости с многократным введением (3 раза в сутки) у здоровых добровольцев лишь у 1 из 13 субъектов перед введением очередной дозы кеторолак обнаруживался в плазме (0,021 мкг/мл). В другой группе из 13 человек лишь у 4 субъектов через 15 мин после инсталляции обнаруживалась очень низкая плазменная концентрация кеторолака (0,011–0,023 мкг/мл).

Таким образом, более высокое содержание кеторолака в водянистой влаге и очень низкая концентрация или вовсе не обнаруживаемое плазменное содержание после

офтальмологического применения предполагает, что применение кеторолака трометамола при офтальмологическом пути введения для лечения заболеваний глаз проявляется в достаточно низкой системной абсорбции у пациентов.

#### Лев офлоксацин

##### *Абсорбция*

После инсталляции в глаз лев офлоксацин хорошо сохраняется в слезной пленке.

Концентрация лев офлоксацина в слезной жидкости после однократной дозы (1 капля) быстро достигает высоких значений и удерживается на уровне выше минимальной ингибирующей концентрации для большинства чувствительных глазных патогенов (менее или равно 2 мкг/мл) в течение, по крайней мере, 6 ч. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что средние концентрации лев офлоксацина в слезной пленке, измеренные через 4 и 6 ч после местного применения, составили 17 мкг/мл и 6,6 мкг/мл соответственно. У 5 из 6 добровольцев концентрации лев офлоксацина составляли 2 мкг/мл и выше через 4 ч после инстилляций.

У 4 из 6 добровольцев эта концентрация сохранилась через 6 ч после инстилляций. Средняя концентрация лев офлоксацина в плазме крови через 1 ч после применения – от 0,86 нг/мл в первые сутки до 2,05 нг/мл. Максимальная концентрация лев офлоксацина в плазме, равная 2,25 нг/мл, выявлена на четвертые сутки после двух дней применения препарата каждые 2 ч до 8 раз в сутки. Максимальные концентрации лев офлоксацина, достигавшиеся на 15-й день при инстилляциях в глаз, более чем в 1000 раз ниже тех концентраций, которые отмечаются после приема внутрь стандартных доз лев офлоксацина.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В ходе исследования токсичности при повторном введении в течение 14 дней не выявлено существенных отличий профиля токсичности комбинации кеторолак + лев офлоксацин от такового для референтных монопрепаратов.

#### Кеторолак

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Исследования острой, подострой и хронической токсичности кеторолака у экспериментальных животных подтвердили безопасность препарата. Кеторолак не оказывал раздражающего действия, местноанестезирующего действия, не влиял на заживление ран роговицы у кроликов, не способствовал развитию инфекций, вызываемых *Candida albicans*, вирусом простого герпеса

1 типа или *Pseudomonas aeruginosa*, у кроликов. Кеторолак не повышал внутриглазное давление у здоровых кроликов.

#### Левифлоксацин

В исследованиях на животных было показано, что ингибиторы гиразы вызывают нарушения роста опорных суставов. Как и другие фторхинолоны, левифлоксацин может вызывать повреждение хрящей (образование полостей) у крыс и собак после приема внутрь высоких доз. Левифлоксацин не влияет на фертильность, но вызывает нарушения эмбрио-фетального развития у животных при экспозициях, значительно превышающих дозы, достигаемые у человека при инстилляции в конъюнктивальный мешок.

Показана фототоксическая активность левифлоксацина при приеме внутрь и внутривенном введении мышам очень высоких доз.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Бензалкония хлорида раствор 50 %.

Динатрия эдетата дигидрат.

Гидроксипропилбетадекс.

Натрия хлорид.

Натрия гидроксида раствор 0,5 М.

Хлороводородной кислоты раствор 0,5 М.

Вода для инъекций.

#### **6.2. Несовместимость**

Не следует смешивать препарат Сигницеф Плюс с другими лекарственными препаратами.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

##### Невскрытый флакон

2 года.

##### После первого вскрытия

После вскрытия упаковки хранить при температуре не выше 25 °С не более 45 дней.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 5 мл препарата во флаконы из полиэтилена низкой плотности, укупоренные пробкой-капельницей из полиэтилена низкой плотности и навинчивающимся колпачком белого цвета из полиэтилена высокой плотности с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Нет особых требований к утилизации.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Индия

Сентисс Фарма Пвт. Лтд.

212, Аширвад Коммершиал Комплекс, Д-1, Грин Парк, Нью-Дели, 110016.

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Сентисс Рус»

115432, Москва, Проектируемый 4062-й проезд, д. 6, стр. 16, к. 12.

Тел.: +7 (495) 229-76-63.

Электронная почта: [sentiss@sentiss.ru](mailto:sentiss@sentiss.ru)

Республика Казахстан

ТОО «Sentiss Kazakhstan» (Сентисс Казахстан)

050062, г. Алматы, Ауэзовский район, ул. Кабдолова 16, корпус №1, Бизнес центр «NGDEM»,  
5-й этаж, помещение №505/3.

Телефон/факс: +7 7272 76 83 57.

Электронная почта: [sentiss\\_kz@sentisspharma.com](mailto:sentiss_kz@sentisspharma.com)

Кыргызская Республика

Представитель компании Сентисс Фарма Пвт.Лтд. в Кыргызской Республике

720001, г. Бишкек, ул. Калыка Акиева, 57, кв.47.

Телефон/факс: +9 967 723 22 213.

Электронная почта: ssineva@sentisspharma.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Сигницеф Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.