

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сигницеф, 0,5 %, капли глазные

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левофлоксацин.

Каждый мл раствора содержит 5,12 мг левофлоксацина (в виде гемигидрата) в пересчете на 5 мг левофлоксацина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный раствор светло-жёлтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сигницеф показан к применению у взрослых и детей старше 1 года:

- для лечения поверхностных бактериальных инфекций глаза, вызванных чувствительными микроорганизмами;
- для профилактики осложнений после хирургических и лазерных операций на глазу.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 1–2 капле в пораженный(ые) глаз(а) каждые два часа до 8 раз в сутки в период бодрствования в течение первых 2 дней, затем 4 раза в сутки с 3 по 5 дни лечения.

Длительность курса лечения определяется тяжестью состояния, его клиническими и бактериологическими особенностями. Средняя продолжительность курса терапии составляет 5 дней.

При применении нескольких лекарственных препаратов интервал между их инстилляциями должен составлять не менее 15 минут.

Дети

Режим дозирования для детей старше 1 года не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность препарата Сигницеф у детей в возрасте до 1 года не установлены.

Способ применения

Местно, в виде инстилляций в конъюнктивальную полость.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к левофлоксацину, другим хинолонам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Глазные капли Сигницеф нельзя вводить субконъюнктивально. Раствор не следует вводить непосредственно в переднюю камеру глаза.

Как и другие антиинфекционные препараты, длительное применение может привести к росту невосприимчивых организмов, включая грибки. Если происходит обострение инфекции или если в течение разумного периода времени не отмечается клинического улучшения, прекратите применение препарата и назначьте альтернативную терапию. В тех случаях, когда это диктует клиническая оценка, пациента следует обследовать с помощью увеличения, например, биомикроскопии со щелевой лампой, и, при необходимости, окрашивания флуоресцеином.

Системные фторхинолоны были связаны с реакциями гиперчувствительности, даже после однократного приема. Если возникла аллергическая реакция на левофлоксацин, прекратите прием препарата.

При системной терапии фторхинолонами, включая левофлоксацин, могут возникать воспаление и разрыв сухожилий, особенно у пожилых пациентов и у тех, кто одновременно получает кортикостероиды. Поэтому следует соблюдать осторожность и прекратить лечение препаратом Сигницеф при первых признаках воспаления сухожилий (см. раздел 4.8).

Пациенты с внешними бактериальными глазными инфекциями не должны носить контактные линзы.

Вспомогательные вещества

Глазные капли Сигницеф содержат бензалкония хлорид в качестве консерванта. Перед применением следует снять контактные линзы и подождать не менее 15 минут перед

повторной установкой. Известно, что бензалкония хлорид обесцвечивает мягкие контактные линзы.

Сообщалось, что бензалкония хлорид вызывает раздражение глаз, симптомы сухости глаз и может влиять на слезную пленку и поверхность роговицы. Следует с осторожностью использовать у пациентов с сухостью глаз и у пациентов, у которых роговица может быть нарушена. При длительном применении следует наблюдать за пациентами.

Дети

Специальные предупреждения и меры предосторожности по применению одинаковы для взрослых и детей в возрасте ≥ 1 года.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований по взаимодействию препарата не проводилось. Поскольку максимальная концентрация левофлоксацина в плазме после местного применения в глазу минимум в 1000 раз ниже, чем после приема стандартных доз внутрь, взаимодействие с другими лекарственными средствами, характерное для системного применения, скорее всего, клинически незначимо.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных об использовании левофлоксацина у беременных женщин. Результаты доклинических исследований не указывают на прямой или косвенный неблагоприятный эффект в отношении токсического воздействия на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие. Потенциальный риск препарата для людей неизвестен. Глазные капли препарата Сигницеф можно применять во время беременности, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Левофлоксацин поступает в грудное молоко. Однако при использовании левофлоксацина в терапевтических дозах воздействий на грудного ребенка не ожидается. Глазные капли препарата Сигницеф можно применять во время кормления грудью, если потенциальная польза для матери превышает любой возможный риск для грудного ребенка.

Фертильность

После местного применения левофлоксацин не вызывал ухудшения фертильности у крыс при воздействии, значительно превышающем максимальную дозу для человека.

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

Левифлоксацин не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Непосредственно после инстилляций возможно временное затуманивание зрения. Не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, до восстановления четкости зрительного восприятия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота встречаемости нежелательных реакций в ходе терапии левифлоксацином составила около 10 %. Чаще всего степень выраженности нежелательных реакций варьировала от легкой до средней степени тяжести; нежелательные реакции отмечались преимущественно со стороны органа зрения. Сведения о нежелательных явлениях получены в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения.

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: 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).

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – системные аллергические реакции, в том числе кожная сыпь;

очень редко – анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы:

нечасто – головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – жжение в глазу, временное снижение остроты зрения, нитчатое слизистое отделяемое в конъюнктивальной полости;

нечасто – хемоз, конъюнктивальная инъекция, папиллярный конъюнктивит, отек век, эритема век, дискомфорт в глазу, зуд в глазу, боль в глазу, синдром «сухого» глаза, светобоязнь.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – ринит;

очень редко – отек гортани.

Дети

Профиль нежелательных явлений при применении препарата в педиатрической популяции сопоставим с взрослой популяцией.

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 Российской Федерации

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<https://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

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

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

4.9. Передозировка

Общее количество левофлоксацина, содержащееся в одном флаконе-капельнице, слишком мало, чтобы вызвать токсические реакции даже после случайного приема внутрь. После местного применения избыточной дозы препарата глаз следует промыть чистой (водопроводной) водой комнатной температуры.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; противомикробные средства; фторхинолоны.

Код АТС: S01AE05.

Левофлоксацин – это L-изомер рацемической лекарственной субстанции офлоксацина. Антибактериальная активность офлоксацина относится, главным образом, к L-изомеру. Как антибактериальный препарат класса фторхинолонов, левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Механизм развития резистентности

Резистентность к левофлоксацину может развиваться, в первую очередь, по двум основным механизмам, а именно: снижение внутриклеточной концентрации препарата или изменения в мишенях действия препарата. 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 препарату 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 *E. 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* (метициллиночувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллиночувствительные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (в т.ч. 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 ($\geq 90\%$) 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 адекватных 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 / лейкотоксинсодержащие /

умеренно чувствительные штаммы), в том числе *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллинчувствительные штаммы), *Streptococcus* spp. групп С и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинчувствительные / умеренно чувствительные / резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *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 (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/л)

- 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 spp.</i>	≤1	>2
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤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 для офлоксацина против представителей *Enterobacteriaceae*, *P. 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 использовании капель для глаз 0,5 %, более чем в 100 раз превосходит значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) левофлоксацина для чувствительных микроорганизмов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После инстилляций в глаз левофлоксацин хорошо сохраняется в слезной пленке.

Концентрация левофлоксацина 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 часов. 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 инстилляций. У четырех из шести испытуемых эта концентрация сохранилась через 6 часов после инстилляций.

Распределение

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. 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. Максимальные концентрации левофлоксацина, достигавшиеся на 15-й день, более чем в 1000 раз ниже тех концентраций, которые отмечаются после приема внутрь стандартных доз левофлоксацина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид.

Гипромеллоза.

Натрия хлорид.

Натрия гидроксид.

Хлороводородная кислота.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

При отсутствии исследований совместимости данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После первого вскрытия

После вскрытия флакона хранят при температуре не выше 25 °С не более 42 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флакон-капельницу из полиэтилена низкой плотности с завинчивающимся колпачком из ABS-пластика. Каждый флакон-капельницу вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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 Коммерциал Комплекс, Д-1, Грин Парк, Нью-Дели, 110016.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

Российская Федерация

ООО «Сентисс Рус»

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

Телефон: + 7 (495) 229–76–63.

Электронная почта: sentiss@sentiss.ru

В Республике Казахстан:

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

В Кыргызской Республике:

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