

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210366
Разрешение №	65321 / 22-04-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левоксимед 0,5% капки за очи, разтвор
Levoximed 0,5% eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от разтвора съдържа 5 mg левофлоксацин (*levofloxacin*), съответстващ на 5,12 mg левофлоксацин хемихидрат (*levofloxacin hemihydrate*).

Помощно вещество с известно действие:

Бензалкониев хлорид 0,05 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Бистър, светложълт или зеленикавожълт разтвор, практически без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Левоксимед 5 mg/ml капки за очи е предназначен за локално лечение на бактериални външни очни инфекции при пациенти на възраст над 1 година, причинени от микроорганизми, чувствителни към левофлоксацин (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Трябва да се вземе под внимание официалното ръководство за правилното използване на антибактериални вещества.

Левоксимед е показан при възрастни, деца на възраст от 1 до 12 години и юноши на възраст от 12 до 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При всички пациенти през първите два дни се поставят по една до две капки в засегнатото око (очи) на всеки два часа, до 8 пъти дневно, когато са будни. След това, от 3-ия до 7-ия ден - по четири пъти дневно. Ако едновременно се използват други очни лекарствени продукти за локално приложение, се изисква интервал от поне 15 минути между две напикавания.

За да се предотврати замърсяването на капкомера и разтвора, върхът на капкомера не трябва да влиза в допир с клепачите или околните повърхности.



Продължителността на лечение зависи от тежестта на заболяването, от клиничния и бактериологичен ход на инфекцията. Обичайният срок на лечение е 7 дни

Безопасността и ефикасността на продукта при лечение на язва на роговицата и офталмия неонатум не са установени.

Педиатрична популация

Левоксимед 0,5% не се препоръчва при деца под 1 година поради липса на данни за ефикасност и безопасност.

Дозировката е еднаква при възрастни и деца на възраст ≥ 1 година.

Безопасността и ефикасността на Левоксимед при деца на възраст ≥ 1 година е установена.

Безопасността и ефикасността на Левоксимед при деца на възраст < 1 година не е установена. Липсват данни.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата.

Начин на приложение

Нужно е внимание върхът на капкомера да не докосва окото или околните тъкани, в следствие на което да възникне замърсяване на капкомера и разтвора. След употреба бутилката се затваря плътно.

При едновременна употреба на други локални очни продукти е нужно те да се прилагат в интервал от най-малко 15 минути.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество левофлоксацин, към други хинолони или към някои от помощните съставки, например бензалкониев хлорид. (вж. точка 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Левоксимед очни капки, не трябва да се инжектират субконюнктивално. Разтворът не бива да се въвежда директно в предната очна камера.

Системните флуорохинолони понякога предизвикват реакции на свръхчувствителност дори при еднократна доза. Ако се появи алергична реакция към левофлоксацин, трябва да се преустанови лечението.

Както и при други антибиотици, продължителната употреба може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми, включително гъбички. Ако настъпи влошаване на инфекцията, или ако не се забелязва клинично подобрене в разумни срокове на лечение, преустановете използването и назначете алтернативна терапия. Когато клиничната преценка налага това, трябва да се направи микроскопско изследване и когато е уместно, оцветяване с флуоресцеин.



Пациентите с външни бактериални очни инфекции не трябва да носят контактни лещи. Левоксимед съдържа бензалкониев хлорид, който може да предизвика дразнене на окото.

Може да настъпи възпаление и скъсване на сухожилия при системна терапия с флуорохинолони, включително левофлоксацин, особено при по-възрастни пациенти и пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди. Поради това е необходимо повишено внимание и лечението с Левоксимед трябва да се преустанови при първите признаци на възпаление на сухожилията (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба са едни и същи при възрастни и деца на възраст над 1 година.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Специални проучвания за лекарствените взаимодействия на Левоксимед не са провеждани. Тъй като максималните плазмени концентрации на левофлоксацин след очно приложение са поне 1000 пъти по-ниски в сравнение с тези, отчетени след стандартно перорално приложение, малко вероятно е взаимодействията, установени при системно приложение, да имат клинично значение, когато се използва Левоксимед.

Ако едновременно се използват други лекарствени продукти за локално очно приложение, се изисква интервал от поне 15 минути между две накарвания.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достоверни данни за използването на левофлоксацин при бременни жени.

Проучвания при животни не показват директна или индиректна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хората не е установен. Левоксимед трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Левофлоксацин се отделя в кърмата. В терапевтични дози на Левоксимед не се очакват нежелани ефекти върху кърмачето. Левоксимед трябва да се използва по време на кърмене само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за кърмачето.

Фертилитет

Левофлоксацин не води до увреждане на фертилитета при плъхове, след експозиции, значително превишаващи максималната експозиция при хора след очно приложение (виж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Левофлоксацин има слабо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.



Ако има преходно повлияване на зрението, пациентът трябва да бъде посъветван да изчака до избистряне на зрението преди да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приблизително 10% от пациентите могат да се очакват нежелани реакции. Реакциите се преценяват обикновено като леки или умерени, преходни са и се ограничават най-вече в окото.

Тъй като продуктът съдържа бензалкониев хлорид, появата на контактна екзема и/или дразнене могат да се дължат или на активната съставка или на този консервант.

Следните нежелани реакции, оценени като вероятно или възможно свързани с лечението, са докладвани по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит с Левоксимед.

Нарушения на очите

Чести ($>1/100 <1/10$): парене в окото, намалена зрителна острота и мукозна секреция.

Нечести ($>1/1\,000 <1/100$): слепване на клепачите, хемозис, конюнктивална папиларна реакция, оток на клепачите, очен дискомфорт, сърбеж в окото, болка в окото, инфекция на конюнктивата, фоликули на конюнктивата, сухота в окото, еритем на клепача и фотофобия.

При клиничните проучвания не са наблюдавани преципитати по роговицата.

Нарушения на имунната система

Редки ($>1/10\,000 <1/1\,000$): околоочни алергични реакции, вкл. кожен обрив.

Много редки ($<1/10\,000$): единични съобщения за анафилаксия.

Нарушения на нервната система

Нечести ($>1/1\,000 <1/100$): главоболие.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести ($>1/1\,000 <1/100$): ринит.

Много редки ($<1/10\,000$): единични съобщения за оток на ларинкса.

Допълнителни нежелани реакции, които са наблюдавани при системно приложение на активното вещество (левофлоксацин) и потенциално могат да се появят и при приложение на Левоксимед: при пациенти, получаващи системни флуорохинолони, се съобщава за скъсвания на сухожилията на рамото, ръката, ахилесовото или други сухожилия, които изискват хирургично възстановяване или водят до продължителна инвалидност. Проучванията и постмаркетинговия опит със системни хинолони показват, че рискът от тези скъсвания може да бъде увеличен при пациенти, получаващи кортикостероиди, особено при пациенти в старческа възраст и при сухожилия, изложени на високо натоварване, включително ахилесовото сухожилие (вж. точка 4.4).



Педиатрична популация

Честотата, вида и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъде същата както и при възрастни.

Общото количество левофлоксацин в една бутилка с очни капки е много малко, за да предизвика токсични реакции при погрешно приемане през устата. Ако се сметне за необходимо, пациентът може да се наблюдава клинично и да се предприемат необходимите мерки. При локално свръхдозиране с Левоксимед, очите могат да се изплакнат с чиста (чешмяна) вода на стайна температура

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ №8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични, антиинфекциозни, флуорохинолони.
АТС код: S01AE05.

Левифлоксацин е L-изомер на рацемичната лекарствена субстанция офлоксацин. Антибактериалната активност на офлоксацин се определя основно от L-изомера.

Механизъм на действие

Като флуорохинолонов антибактериален агент, левофлоксацин инхибира бактериалната тип II топоизомераза - ДНК-гираза и топоизомераза IV. Левифлоксацин преимуществено атакува ДНК-гиразата при Грам-отрицателни бактерии и топоизомераза IV Грам-положителни бактерии.

Механизми за резистентност

Бактериалната резистентност към левофлоксацин може да се развие предимно посредством два основни механизма - намаляване на интрабактериалната концентрация на лекарствения продукт или промяна на прицелните за лекарствения продукт ензими.

Промените в прицелните места са резултат на мутации в хромозомните гени, кодиращи ДНК гиразата (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомераза IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* при *Staphylococcus aureus*). Резистентност, дължаща се на ниска интрабактериална концентрация на лекарствения продукт е следствие или на промяна в проникването на



мембрана (OmpF), водеща до намалено навлизане на флуорохинолона в Грам-отрицателните бактерии или на механизъм на ефлукс-помпа. Резистентност чрез ефлукс-помпа е описана при пневмококи (PmrA), стафилококи (NorA), анаероби и Грам-отрицателни бактерии. Резистентност към хинолоните чрез плазмиди (определяна от *qnr*-гена) е описана при *Klebsiella pneumoniae* и *E.coli*.

Кръстосана резистентност

Може да се появи кръстосана резистентност между флуорохинолони. Единичните мутации могат и да не доведат до клинична резистентност, но множествените мутации обикновено водят до клинична резистентност към всички лекарствени продукти от клас флуорохинолони. Промяна в порините на външната мембрана и изпомпващите системи могат да имат широк субстрат, засягащ няколко класа антибактериални агенти и да доведат до мултирезистентност.

Гранични стойности

MIC гранични стойности, разделящи чувствителни от умерено чувствителни микроорганизми и умерено чувствителни от резистентни микроорганизми според EUCAST (Европейски Комитет за Изследване на Антибактериалната Чувствителност) са следните:

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

Чувствителни ≤ 1 mg/L, резистентни >2 mg/L.

Streptococcus pneumoniae:

Чувствителни ≤ 2 mg/L, резистентни >2 mg/L.

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*:

Чувствителни ≤ 1 mg/L, резистентни >1 mg/L.

Всички други патогени:

Чувствителни ≤ 1 mg/L, резистентни ≥ 2 mg/L.

Антибактериален спектър

Честотата на придобитата резистентност на определени видове може да варира в зависимост от географското местоположение и във времето, затова е желателно да има местна информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ето защо представената информация дава само приблизителни насоки за вероятността микроорганизмите да са чувствителни към левофлоксацин или не. Когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от лекарствения продукт при поне няколко типа инфекции е под съмнение, трябва да се потърси мнението на експерт.

Само онези бактериални видове, които обикновено причиняват външни очни инфекции като конюнктивит, са представени в следващата таблица.

Антибактериален спектър - група чувствителност и характеристика на резистентността според EUCAST

Група I: Обикновено чувствителни щамове
Аеробни Gram-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*



<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Viridans group streptococci	
Аеробни Gram-отрицателни микроорганизми	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(извънболнични щамове)
Други микроорганизми	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(лечението на пациенти с хламидиален конюнктивит изисква съпътстващо системно антимикробно лечение)
Група II: Щамове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем	
Аеробни Gram-положителни микроорганизми	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Аеробни Gram-отрицателни микроорганизми	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(болнични щамове)

* MSSA = метицилин-чувствителни щамове на *Staphylococcus aureus*

** MRSA = метицилин-резистентни щамове на *Staphylococcus aureus*

Данните за резистентност, дадени в таблицата са на основа на резултатите от мултицентрово контролирано проучване върху честотата на резистентност сред бактериални щамове изолирани при пациенти с очни инфекции в Германия, юни-ноември 2004.

Микроорганизмите са определени като левофлоксацин-чувствителни на базата на тяхната чувствителност *in vitro* и на плазмените концентрации, достигнати след системна терапия. При локална терапия се достигат по-високи пикови концентрации от тези, открити в плазмата. Не е известно, обаче, след локално приложение на медикамента върху окото, дали и как кинетиката може да промени антибактериалната активност на левофлоксацин.

Педиатрична популация

Фармакодинамичните свойства са еднакви при възрастни и деца на възраст ≥ 1 година.

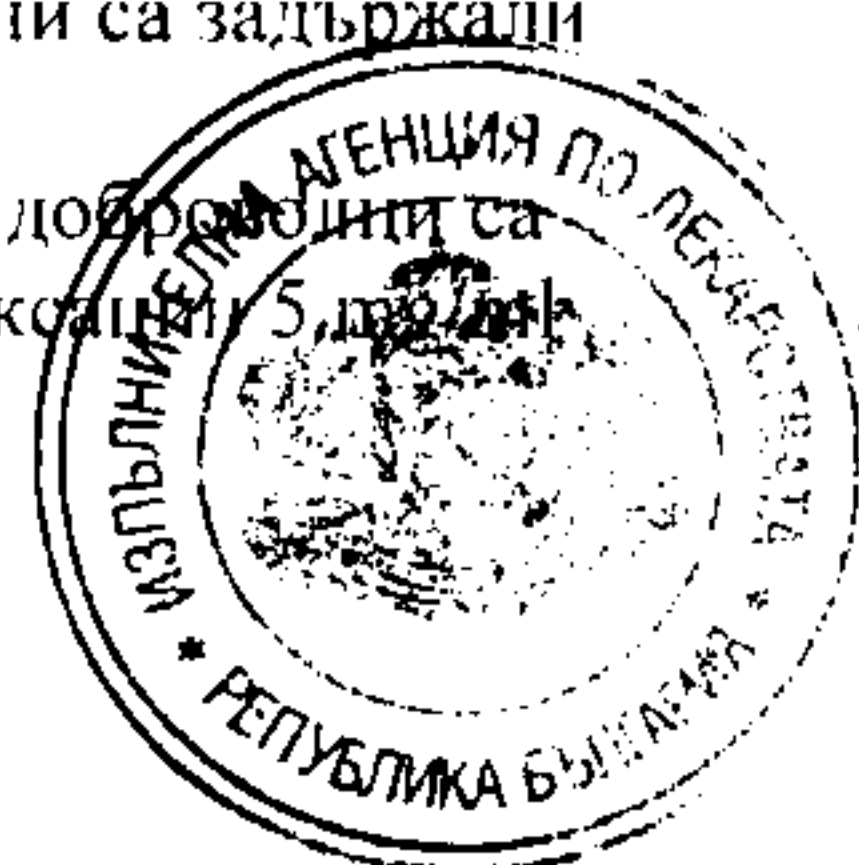
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След поставяне в окото, левофлоксацин се запазва добре в слъзния филм.

В проучване върху здрави доброволци, средните концентрации на левофлоксацин в слъзния филм, измерени четири и шест часа след локално поставяне, са били съответно 17,0 и 6,6 $\mu\text{g/mL}$. Пет от шестима изследвани са имали концентрации от 2 $\mu\text{g/mL}$ или по-високи на четвъртия час след поставянето. Четири от шестима изследвани са задържали тази концентрация 6 часа след поставянето.

Концентрациите на левофлоксацин в плазмата на 15 здрави пълнолетни доброволци са измервани по различно време през 15 дневен курс на лечение с левофлоксацин 5 mg/ok.



очни капки, разтвор. Средната концентрация на левофлоксацин в плазмата 1 час след поставяне варира от 0,86 ng/ml на 1-ия ден до 2,05 ng/ml на 15-ия ден. Най-високата максимална концентрация на левофлоксацин от 2,25 ng/ml е измерена на 4-ия ден след 2 дни поставяне на всеки 2 часа при общо 8 дози на ден. Максималните концентрации на левофлоксацин са се увеличили от 0,94 ng/ml на 1-ия ден до 2,15 ng/ml на 15-ия ден, което е повече от 1000 пъти по-ниско от концентрациите, съобщени след стандартните приеми на левофлоксацин през устата.

За сега не са известни плазмените концентрации на левофлоксацин, които се постигат след поставяне в инфектирани очи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните въздействия са наблюдавани само при експозиции, значително по-високи от максималните експозиции след поставянето на левофлоксацин 5 mg/ml очни капки, разтвор, което има малка значимост за клиничното използване.

В проучвания при животни е установено, че инхибиторите на гиразата предизвикват смущения в растежа на ставите, посещи тежест.

Както и другите флуорохинолони, левофлоксацин има влияние върху хрущяла (набъбване и кухини) у плъхове и кучета след високи перорални дози.

Катарактогенен потенциал не може да се изключи поради липсата на специфични проучвания.

Нарушения в зрението при животни не могат да се изключат със сигурност на базата на сегашните данни.

Репродуктивна токсичност

Левофлоксацин не е тератогенен у плъхове при високи перорални дози до 810 mg/kg/ден. Тъй като се знае, че левофлоксацин се абсорбира напълно, кинетиката му е линейна. Не е забелязана разлика във фармакокинетичните параметри при единична и множествена перорална доза. Системното експониране на плъхове на дози от 810 mg/kg/ден е приблизително 50 000 пъти по-голямо от това, което се постига при хора след дози от 2 капки левофлоксацин 5 mg/ml в двете очи. При плъховете най-високата доза причинява увеличена смъртност на плода и забавено съзряване, съвпадащи с токсичност при майката. Не се наблюдава тератогенен ефект, когато зайци са получавали перорално до 50 mg/kg/ден или венозни дози до 25 mg/kg/ден. Левофлоксацин не предизвиква нарушения във фертилността и размножаването у плъхове при перорални дози до 360 mg/kg/ден, които водят до плазмени концентрации приблизително 16 000 пъти по-високи от достигнатите след 8 очни дози при хората.

Генна токсичност

Левофлоксацин не предизвиква генни мутации в клетките на бактерии и бозайници, но предизвиква хромозомни аберации *in vitro* в белодробни клетки на китайски хамстер при 100 µg/ml или повече, в отсъствието на метаболитно активиране. При опити *in vivo* не показва генотоксичен потенциал.



Фототоксичен потенциал

Проучвания при мишки след перорално и венозно дозиране показват, че левофлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. След поставяне на 3% очен разтвор левофлоксацин върху избръсната кожа на морски свинчета, не са наблюдавани нито кожен фотосенсибилизиращ потенциал, нито кожен фототоксичен потенциал. Левофлоксацин не показва генотоксичен потенциал във фотомутагенни опити и намалява развитието на тумори във фотокарциногенни опити.

Карциногенен потенциал

В дългосрочно карциногенно проучване при плъхове, левофлоксацин не показва карциногенен или туморогенен потенциал след ежедневен перорален прием на дози до 100 mg/kg/ден за 2 години.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Изчислената прогнозирана концентрация в околната среда ($PEC_{\text{surfacewater}}$) за Левоксимед 5 mg/ml капки за очи е под границата на действие 0,01 $\mu\text{g/l}$, а стойността на левофлоксацин LogKow е под границата на действие 4,5.

Малко вероятно е Левоксимед 5 mg/ml капки за очи да представляват риск за околната среда, тъй като за този продукт и неговата активна съставка левофлоксацин няма опасения за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Бензалкониев хлорид

Натриев хидроксид или концентрирана хлороводородна киселина

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 5 години.

Да се използва в рамките на 4 седмици след първото отваряне на опаковката.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капките за очи, разтвор, се съдържат в бяла непрозрачна LDPE бутилка от 5 ml, с бял LDPE апликатор-капкомер, затворена с бяла HDPE капачка на винт със защитен пръстен. Бутилката е поставена в картонена кутия, с листовка за пациента.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Еуропа ЕООД
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20210366

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13.12.2021
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

