

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160362
Разрешение №	BG/MM/MP-55828
Одобрение №	27. 08. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БИВОКСА 5 mg/ml капки за очи, разтвор
BIVOXA 5 mg/ml, eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 5,45 mg моксифлоксацинов хидрохлорид (moxifloxacin hydrochloride), еквивалентни на 5 mg моксифлоксацин (moxifloxacin).
 Всяка капка за очи съдържа 190 микрограма моксифлоксацин (moxifloxacin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Прозрачен, зеленикаво-жълт разтвор, без наличие на частици.

pH: 6,3 -7,3

Осмоалитет: 260 - 320 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Локално лечение на бактериални конюнктивити, причинени от чувствителни на моксифлоксацин щамове (вж. точки 4.4 и 5.1). Трябва да се вземе предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериални агенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при възрастни, включително старческа възраст (≥ 65 години)

Дозата е една капка в засегнатото око(очи) 3 пъти дневно.

Инфекцията обикновено се подобрява в рамките на 5 дни и лечението трябва да бъде продължено след това за още 2-3 дни. Ако до 5 дни след започване на лечението не са наблюдава подобрение, диагнозата и/или лечението трябва да се обмислят наново. Продължителността на лечението зависи от тежестта на проблема и от клиничното и бактериологичното развитие на инфекцията.

Педиатрични пациенти

Не е необходимо коригиране на дозата (вижте също точка 4.8).

Ефикасността и безопасността на БИВОКСА 5 mg/ml капки за очи, разтвор при лечение на конюнктивит при новородени не е установена (вижте точка 4.4).

Употреба при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата.



Начин на употреба

Само за очно приложение.

Не е за инжектиране.

БИВОКСА 5 mg/ml капки за очи, разтвор

не трябва да се инжектира субконюнктивално или да се прилага директно в предната камера на окото.

За да се предпазят апликатора-капкомер и разтвора от замърсяване, трябва да се внимава да не се докосват с върха на апликатора-капкомер на бутилката клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности.

За да се предотврати абсорбирането на капките през назалната мукоза, особено при новородени кърмачета (бебета) или деца, назолакрималния канал трябва да се затисне с пръсти, след поставяне на капките, за 2 до 3 минути.

Ако се използва повече от един лекарствен продукт за очно приложение, трябва да се изчака поне 5 минути преди да се постави лекарственият продукт. Мазите за очи трябва да се прилагат последни.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има съобщения при пациенти на системно прилагани хинолони за сериозни и понякога фатални (анафилактични) реакции на свръхчувствителност, получени понякога още след първата доза. Някои реакции са съпроводени с кардиоваскуларен колапс, загуба на съзнание, ангиоедем (вкл. и ларингеален, фарингеален и фациален оток), обструкция на дихателните пътища, диспнея, уртикария и сърбеж (вж. точка 4.8).

Употребата на лекарствения продукт трябва да се прекрати при поява на алергична реакция, свързана с Бивокса. Сериозните остри реакции на свръхчувствителност към моксифлоксацин или към някоя друга от съставките на продукта могат да изискват спешно лечение. Кислород и други начини за поддържане на дишането трябва да се приложат където е клинично показано.

Както и при други антиинфекциозни средства, продължителната употреба може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми, включително и гъбички. При поява на суперинфекция, употребата трябва да се преустанови и да се започне алтернативна терапия.

При системна терапия с флуорохинолони, включително и с моксифлоксацин, може да се появи възпаление и руптура на сухожилие, особено при по-възрастни пациенти и такива, лекувани едновременно с кортикостероиди. След очно приложение на Бивокса, плазмените концентрации на моксифлоксацин са много по-ниски отколкото след прием на терапевтични перорални дози моксифлоксацин (вж. точка 4.5 и 5.2), въпреки това трябва да се подхожда с внимание и лечението с БИВОКСА трябва да се прекрати при първите признаци на възпаление на сухожилието (вж. точка 4.8).

Данните за ефикасност и безопасност на моксифлоксацин капки за очи при лечение на



конюнктивит при новородени са много ограничени. Поради това, не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт за лечение на конюнктивит при новородени.

Моксифлоксацин не трябва да се използва за профилактика или емпирично лечение на гонококов конюнктивит, вкл. и гонококова офталмия на новороденото, поради широкото разпространение на флуорохинолон-резистентни щамове на *Neisseria gonorrhoeae*. Пациентите с очни инфекции, причинени от *Neisseria gonorrhoeae* трябва да бъдат подложени на подходящо системно лечение.

Лекарственият продукт не се препоръчва за лечение на *Chlamydia trachomatis* при пациенти на възраст под 2 години, тъй като не е оценяван при такива пациенти. Пациентите на възраст над 2 години с очни инфекции, причинени от *Chlamydia trachomatis* трябва да бъдат подложени на подходящо системно лечение.

Новородените с *ophthalmia neonatorum* трябва да бъдат подложени на лечение, подходящо за тяхното състояние, вкл. и системно лечение в случаите, причинени от *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не носят контактни лещи в случай на признаци и симптоми на бактериална очна инфекция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се провеждани специфични проучвания за взаимодействията с БИВОКСА 5 mg/ml капки за очи, разтвор. Като се има предвид ниската системна концентрация на моксифлоксацин след локално очно приложение на лекарствения продукт (вж. точка 5.2), лекарствени взаимодействия са малко вероятни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на моксифлоксацин при бременни жени. Поради незначителната системна експозиция на моксифлоксацин не се очакват ефекти върху бременността. Лекарственият продукт може да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали моксифлоксацин/или метаболитите му се отделят в кърмата. Проучванията при животни показват отделяне на ниски нива в млякото след перорално приложение на моксифлоксацин. При терапевтични дози на БИВОКСА не се очакват ефекти върху кърмачето. Лекарственият продукт може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта от очното приложение на моксифлоксацин върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

БИВОКСА не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини, обаче както при всички капки за очи, временно замъгляване на зрението или други зрителни смущения могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини. Върху поставянето на лекарствения продукт зрението се замъгли, пациентът трябва да изчака докато



зрението се проясни, преди да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания включващи, 2 252 пациенти, моксифлоксацин капки за очи е прилаган до 8 пъти дневно, като 1 900 от тези пациенти са получавали лечение 3 пъти дневно. Цялата популация за оценка на безопасността, която е получавала лекарствения продукт, се състои от 1 389 пациенти от САЩ и Канада, 586 пациенти от Япония и 277 пациенти от Индия. При нито едно от клиничните проучвания не са докладвани сериозни очни или системни нежелани реакции, свързани с лекарствения продукт. Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с лечението с лекарствения продукт са очно дразнене и болка в окото, възникващи с обща честота от 1% до 2%. Тези реакции са с умерена тежест при 96% от пациентите, при които са се появили, като само при 1 пациент се е наложило прекратяване на лечението.

Следните нежелани реакции са групирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	нисък хемоглобин
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести	главоболие
	Редки	парестезия
	С неизвестна честота	замаяност
Нарушения на очите	Чести	болка в окото, очно дразнене
	Нечести	точковиден кератит, сухота в окото, конюнктивална хеморагия, очна хиперемия, очен пруритус, оток на клепача, очен дискомфорт
	Редки	дефект на роговичния епител, нарушения на роговицата, конюнктивит, блефарит, подуване на окото, оток на конюнктивата, замъглено зрение, намалена зрителна острота, астигматизъм, еритем на клепача
	С неизвестна честота	ендофталмит, язвен кератит, ерозия на роговицата, абсцес на роговицата, увеличено вътреочно налягане



		помътняване на роговицата, роговични инфилтрати, отлагания по роговицата, очна алергия, кератит, оток на роговицата, фотофобия, оток на клепача, увеличено слъзоотделяне, отделяне на секрет от окото, усещане за чуждо тяло в очите
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота	сърцебиене
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Назален дискомфорт, фаринголарингеална болка, усещане за чуждо тяло (гърло)
	С неизвестна честота	диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	дисгеузия
	Редки	повръщане
	С неизвестна честота	гадене
Хепатобилиарни нарушения	Редки	повишена аланин-аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	еритем, обрив, пруритус, уртикария

Описание на избрани нежелани реакции

При пациенти, получаващи системно лечение с хинолони, има съобщения за сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични), някои, възникващи след първата доза. Някои от реакциите са били съпроводени с кардиоваскуларен колапс, загуба на съзнание, ангиоедем (включително ларингеален, фарингеален или фациален оток), обструкция на дихателните пътища, диспнея, уртикария и сърбеж (вж. точка 4.4).

При пациенти, получаващи системно лечение с флуорохинолони, има съобщения за руптури на сухожилия на рамото, ръката, Ахилесовото или други сухожилия, които изискват хирургично възстановяване или водят до трайна инвалидност. Проучванията и постмаркетинговият опит със системни флуорохинолони показват, че рискът от тези руптури може да се повиши при пациенти, получаващи кортикостероиди, особено при гериатрични пациенти и при сухожилия, подложени на голямо напрежение, включително Ахилесовото сухожилие (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При клинични изпитвания е доказано, че моксифлоксацин капки за очи е безопасен при педиатрични пациенти, включително и при новородени. При пациенти на възраст под 18 години, двете най-чести нежелани реакции са очно дразнене и болка в окото, настъпващи с честота 0,9%. На база на данните от клиничните изпитвания, проведени с педиатрични пациенти, включително и новородени (вж. точка 5.1), видът и тежестта на нежеланите реакции при педиатричната популация са подобни на тези при възрастни.



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

4.9 Предозиране

Ограниченият капацитет на задържане на конюнктивалния сак за офталмологичните продукти практически изключва предозирането на моксифлоксацин. Цялото количество на моксифлоксацин в една опаковка е прекалено малко, за да причини нежелани лекарствени реакции след случайно поглъщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства; противоифекциозни средства, други противоифекциозни средства, АТС код: S01AE07

Механизъм на действие

Моксифлоксацин, четвърта генерация флуорохинолон, потиска ДНК гираза и топоизомераза IV, необходими за бактериалната ДНК репликация, възстановяване и рекомбинация.

Резистентност

Резистентността към флуорохинолоните, включително и моксифлоксацин, основно настъпва чрез хромозомни мутации в гените, кодиращи ДНК гиразата и топоизомераза IV. При грам-отрицателните бактерии, резистентността към моксифлоксацин може да бъде поради мутации в *mar* (множествена антибиотична резистентност) и *qnr* (хинолонова резистентност) генни системи. Резистентността е също така свързана и с експресия на бактериалните ефлукс протеини и инактивиране на ензими. Кръстосана резистентност с бета-лактамите, макролидите и аминогликозидите не се очаква поради разликите в начина им на действие.

Тестване за чувствителност гранични стойности

Няма фармакологични данни, съпоставящи клиничния изход за моксифлоксацин, приложен като локален агент. Като резултат Европейската Комисия по изпитване на антимикробната активност (EUCAST) предложи следните епидемиологични гранични стойности (ECOFF mg/l), получени от кривите на разпределение на MIC, да показват чувствителността към локалния моксифлоксацин.

<i>Corynebacterium</i>	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25 mg/l
<i>Staphylococcus</i> , coag-neg.	0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5 mg/l



<i>Streptococcus viridans group</i>	0,5 mg/l
<i>Enterobacter spp.</i>	0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125 mg/ml
<i>Klebsiella spp.</i>	0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,032 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	1 mg/l

Разпространението на придобитата резистентност за определени видове може да варира географски и във времето, и е желателно да има местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Може да се потърси експертно мнение, когато локално преобладаващата резистентност е такава, че ползата от моксифлоксацин при някои видове инфекции е съмнителна.

ОБИКНОВЕНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ЩАМОВЕ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми:

Corynebacterium species включително *Corynebacterium diphtheriae*
Staphylococcus aureus (чувствителни към метицилин)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans Group

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Анаеробни микроорганизми:

Propionibacterium acnes

Други микроорганизми:

Chlamydia trachomatis

ВИДОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми:

Коагулазо-отрицателни *Staphylococcus* species (метицилин резистентни)
Staphylococcus aureus (метицилин резистентни)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Neisseria gonorrhoeae

Други микроорганизми:

Няма



ОРГАНИЗМИ С НАСЛЕДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Pseudomonas aeruginosa

Други микроорганизми

Няма

При клиничните проучвания, всичките 1452 пациенти от Северна Америка, Япония и Индия бяха третираны с БИВОКСА три пъти дневно в продължение на четири дни. Бяха включени 100 новородени (0-27 дни), 57 кърмачета (28 дни - 3 месеца), 214 деца (2-11 години), 62 юноши (12-17 години) и 1019 възрастни (18 години и по-възрастни).

5.2 Фармакокинетични свойства

След локално очно приложение, моксифлоксацин се абсорбира в системното кръвообращение. Измерени са плазмените концентрации на моксифлоксацин при 21 мъже и жени, получавали локално очно приложение на моксифлоксацин в двете очи 3 пъти дневно в продължение на 4 дни. Средните C_{max} и AUC в стационарно състояние са съответно 2,7 ng/ml и 41,9 ng·hr/ml. Тези стойности на експозиция са приблизително 1 600 и 1 200 пъти по-ниски от средните C_{max} и AUC, докладвани след терапевтични перорални дози от 400 mg моксифлоксацин. Плазменият полуживот на моксифлоксацин е изчислен на 13 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, след приложение в окото, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Както и при другите хинолони, моксифлоксацина също така е генотоксичен *in vitro* при бактерии и клетки на бозайници. Тъй като тези ефекти могат да се проследят по взаимодействията с бактериалната гираза и значително по-високите концентрации поради взаимодействието с топоизомеразата II в клетките на бозайници, може да се допусне, че съществува праг на генотоксичността. Въпреки високите дози моксифлоксацин, при *in vivo* изпитвания не може да се открие доказателство за генотоксичност. Терапевтичните дози при хора използват следователно адекватна граница на безопасност. Не е наблюдавана индикация за карциногенен ефект при начален модел на произвеждане при плъхове.

За разлика от другите хинолони, моксифлоксацин не показва фототоксични и фотогенотоксични свойства при екстензивни *in vitro* и *in vivo* проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Борна киселина

Хлороводородна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH)

Пречистена вода



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

4 седмици след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачна бутилка с прозрачен капкомер от полиетилен с ниска плътност (LDPE), затварящ се с бяла капачка на винт със защита срещу отваряне, направена от полиетилен с висока плътност (HDPE).

Всяка бутилка е с обем 5 ml.

Размер на опаковка: кутия, съдържаща 1 бутилка

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
1A Eroilor Street, Otopeni 075100, Ilfov County
Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20160362

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

Дата на първо разрешаване: 09.11.2016

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2020

