

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	Продължителност
Кратка характеристика	20100653
Разрешение №	86/МН/МР-С 8772
Срокът на действие №	12 8 -11- 2019

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левофлоксан 5 mg/ml капки за очи, разтвор  
Levofloxan 5 mg/ml eye drops, solution

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от капките за очи, разтвор съдържа 5,12 mg левофлоксацин хемихидрат (levofloxacin hemihydrate), екв. на левофлоксацин 5 mg (levofloxacin).

#### Помощни вещества с известно действие:

Един ml от капките за очи, разтвор съдържа 0,05 mg бензалкониев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Външен вид – бистър, светложълт до светло зеленикаво-жълт разтвор, без видими частици.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

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

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

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### *Приложение*

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 5-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 накапвания.

За да се предотврати замърсяването на гутатора и разтвора, върхът на гутатора 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 5 дни

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



Левовфлорсан 5 mg/ml капки за очи не се препоръчва при деца под 1 година, поради липса на данни за ефикасност и безопасност.

*Прилагане при пациенти в старческа възраст*  
Не се изисква корекция на дозата.

*Начин на употреба*  
За очно приложение.

#### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активната субстанция левофлорсацин, към други хинолони или към някое от помощните вещества, например бензалкониев хлорид (виж също точка 6.1).

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Левовфлорсан 5 mg/ml капки за очи 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 левофлорсацин, приложението на лекарството трябва да се преустанови.

Както и при други антибиотици, продължителната употреба може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъбички. Ако се получи 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, пациентът трябва да се изследва с помощта на увеличение, като биомикроскоп, и където е уместно с флуоресцентно оцветяване.

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

Пациентите с външни бактериални очни инфекции не трябва да носят контактни лещи.

Левовфлорсан 5 mg/ml капки за очи съдържа бензалкониев хлорид, който може да предизвика дразнене на окото.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Специални проучвания за лекарствените взаимодействия на левофлорсацин капки за очи не са провеждани. Тъй като максималните плазмени концентрации на левофлорсацин след очно приложение са поне 1000 пъти по-ниски в сравнение с тези, установени след стандартно перорално приложение, малко вероятно е взаимодействията, споменати при системното приложение, да имат клинична изява, когато се използва Левовфлорсан 5 mg/ml капки за очи. Ако едновременно се използват други очни лекарствени продукти за локално приложение, се изисква интервал от поне 15 минути между двете приложения.

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достоверни данни за използването на левофлорсацин при бременни жени. Достатъчно са изследванията при животни по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане и развитие на новороденото (виж точка 5.3). Потенциалният риск при хората не е



установен. Левофлоксан 5 mg/ml капки за очи трябва да се използва по време на бременност, само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода

#### Кърмене

Левофлоксацин се излъчва в кърмата. В терапевтични дози не се очакват нежелани ефекти върху кърмачето. Левофлоксан 5 mg/ml капки за очи трябва да се използва по време на кърмене само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за кърмачето.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Левофлоксан капки за очи има минимално повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

Ако се появи 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 клинични проучвания и постмаркетингов опит с левофлоксацин капки за очи:

##### *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, инекция на конюнктивата, фоликули на конюнктивата, сухота в окото, еритем на клепача и фотофобия. При клиничните проучвания не са наблюдавани преципитации по роговицата.

##### *Нарушения на имунната система:*

Нечести (>1/10 000, <1/1 000): Общи алергични реакции, вкл. кожен обрив.

Много редки (< 1/10 000), вкл. единични съобщения: 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), вкл. единични съобщения: Ларингеален едем.

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 постмаркетингов 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).

#### 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.: +35928903417  
уебсайт: www.bda.bg

#### 4.9. Предозиране

Общото количество левофлоксацин в един флакон капки за очи 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 свръхдозироване с Левофлоксан 5 mg/ml капки за очи, очите могат да се изплакнат с чиста (чешмяна) вода на стайна температура.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични, антиинфекциозни, флуорохинолони.  
АТС Код – S01AE05  
Левофлоксацин е L-изомер на рацемичната лекарствена субстанция офлоксацин.  
Антибактериалната активност на офлоксацин се определя основно от L-изомера.

##### *Начин на действие*

Като флуорохинолонов антибактериален агент, левофлоксацин инхибира бактериалната тип II топоизомераза - ДНК-гираза и топоизомераза IV. Левофлоксацин преимуществено атакува ДНК-гиразата при Грам-негативните бактерии и топоизомераза IV при Грам-позитивните бактерии.

##### *Механизми за резистентност*

Бактериалната резистентност към левофлоксацин може да се развие предимно посредством два основни механизма - намаляване на интрабактериалната концентрация на лекарството или промяна на прицелните за лекарството 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 лекарството е следствие или на промяна в порите на външната мембрана (OmpF), водеща до намалено навлизане на флуорохинолона в Грам-негативните бактерии или на механизъм на ефлукс-помпа. Резистентност чрез ефлукс-помпа е описана при пневмококи (PngA), стафилококи (NorA), анаероби и Грам-негативни бактерии. Резистентност към хинолоните чрез плазмиди (определяна от gnr- гена) е описана при *Klebsiella pneumoniae* и при *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 лекарства от клас флуорохинолони. Промяна в порите 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 от 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 приблизително напътствие за вероятностите микроорганизмите да са чувствителни към левофлоксацин или не. Когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от лекарството 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

<b>Category I: Обикновено чувствителни щамове</b>	
<b>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Viridans group streptococci	
<b>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</b>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Community isolates)
<b>Други микроорганизми</b>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(Лечението на пациенти с хламидиален конюнктивит изисква съпътстващо системно антимикробно лечение)
<b>Category II: Щамове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем</b>	
<b>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
<b>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Болнични щамове)

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

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



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.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

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 капки за очи, разтвор. Средната концентрация на левофлоксацин в плазмата 1 час след поставяне варира от 0.86  $\text{ng/mL}$  на 1-ия ден до 2.05  $\text{ng/mL}$  на 15-ия ден. Най-високата максимална концентрация на левофлоксацин от 2.25  $\text{ng/mL}$  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  $\text{ng/mL}$  на 1-ия ден до 2.15  $\text{ng/mL}$  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 капки за очи, което има малка значимост за клиничното използване.

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  $\text{mg/kg/ден}$ . 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  $\text{mg/kg/ден}$  е приблизително 50 000 пъти по-голямо от това, което се постига при хора след дози от 2 капки левофлоксацин 5  $\text{mg/ml}$  капки за очи в двете очи. Не се наблюдава тератогенен ефект, когато зайци са получавали перорално до 50  $\text{mg/kg/ден}$  или венозни дози до 25  $\text{mg/kg/ден}$ .

Левофлоксацин не предизвиква нарушения във фертилността и размножаването у плъхове при перорални дози до 360  $\text{mg/kg/ден}$ , 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. Той не предизвиква хромозомни аберации *in vitro* в белодробни клетки на китайски хамстер при 100  $\mu\text{g/mL}$  или повече, в отсъствието на метаболитно активиране. При опити *in vivo* не показва геннотоксичен потенциал.



#### *Фототоксичен потенциал:*

Проучвания при мишки след перорално и венозно дозиране показват, че 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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Бензалкониев хлорид  
Натриев хлорид  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### **6.2. Несъвместимости**

При отсъствие на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарства.

### **6.3. Срок на годност**

3 (три) години от датата на производство.  
Срок на годност след първо отваряне: 28 дни при температура под 25°C.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.  
Да не се замразява.  
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Бели пластмасови бутилки с обем 5 ml, снабдени с апликатор-капкомер и затварящи се с капачка на винт със защитен пръстен.  
Една бутилка в картонена кутия.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Антибиотик-Разград АД  
Бул. Априлско въстание, 68, офис 201  
7200, Разград, България



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №: 20100693

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

04.11.2010

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември, 2019

