**ΠΕΡΙΛΗΨΗ TΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

**1.ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Ένα ml διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων περιέχει 5,12 mg ημιυδρικής λεβοφλοξασίνης που ισοδυναμεί με 5,0 mg λεβοφλοξασίνης.

Για το θεωρητικό όγκο μίας σταγόνας που ισοδυναμεί με 0,05 ml, η ποσότητα της φαρμακευτικής ουσίας είναι 0,256 mg ημιυδρικής λεβοφλοξασίνης που ισοδυναμεί με 0,250 mg λεβοφλοξασίνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Ένα ml διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων περιέχει 0,05 mg χλωριούχου βενζαλκωνίου*.*

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, πρασινοκίτρινο υδατικό διάλυμα.

Ισότονο διάλυμα ρυθμισμένο στο φυσιολογικό εύρος τιμών του pH.

**4. Κλινικά ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

To LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα ενδείκνυται για την τοπική θεραπεία των εξωοφθαλμικών βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας ≥1 έτους οι οποίες προκαλούνται από ευαίσθητους στη λεβοφλοξασίνη μικροοργανισμούς (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

To LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα ενδείκνυται σε ενήλικες, παιδιά ηλικίας ≥ 1 έως 12 ετών και εφήβους ηλικίας 12 έως 18 ετών.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με τη σωστή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

*Δοσολογία*

Για όλους τους ασθενείς ενστάλαξη μίας ή δύο σταγόνων στον προσβεβλημένο οφθαλμό (οφθαλμούς) κάθε δύο ώρες έως και 8 φορές την ημέρα με τον ασθενή αφυπνισμένο για τις πρώτες δύο ημέρες και, στη συνέχεια, τέσσερις φορές ημερησίως τις ημέρες 3 έως 5.

Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα διαφορετικά τοπικά οφθαλμολογικά φάρμακα, απαιτείται μεσοδιάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών μεταξύ των ενσταλάξεων.

Για να αποφευχθεί η επιμόλυνση του ρύγχους του σταγονόμετρου και του διαλύματος, το ρύγχος του σταγονόμετρου δεν πρέπει να έρθει σε επαφή με τα βλέφαρα ή τις περιβάλλουσες περιοχές.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τη σοβαρότητα της διαταραχής και την κλινική και βακτηριολογική πορεία της λοίμωξης. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 ημέρες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στη θεραπεία ελκών του κερατοειδούς και νεογνικής οφθαλμίας δεν έχουν τεκμηριωθεί.

To LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δοσολογία είναι ίδια με αυτήν των ενηλίκων και των παιδιών ηλικίας ≥ 1 έτους.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λεβοφλοξασίνης 5 mg/ml σε παιδιά ηλικίας ≥ 1 έτους έχουν τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λεβοφλοξασίνης 5 mg/ml σε παιδιά ηλικίας < 1 έτους δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

*Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

*Τρόπος χορήγησης*

Οφθαλμική χρήση.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία λεβοφλοξασίνη, σε άλλες κινολόνες, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, π.χ., χλωριούχο βενζαλκώνιο.

Οι οφθαλμικές σταγόνες λεβοφλοξασίνης 5 mg/ml δεν πρέπει να χορηγούνται κατά την κύηση και το θηλασμό.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

To LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα δεν πρέπει να ενίονται κάτω από τον επιπεφυκότα. Το διάλυμα δεν πρέπει να εισάγεται απευθείας στον εμπρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού.

Οι συστηματικώς χορηγούμενες φθοροκινολόνες έχουν συσχετιστεί με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ακόμη και μετά από εφάπαξ δόση. Εάν εμφανιστεί αλλεργική αντίδραση με τη λεβοφλοξασίνη, η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

Όπως συμβαίνει και με άλλα αντιλοιμώδη, η παρατεταμένη χρήση μπορεί να προκαλέσει υπέρμετρη ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των μυκήτων. Εάν παρουσιαστεί επιδείνωση της λοίμωξης, ή αν δεν σημειωθεί κλινική βελτίωση εντός ευλόγου χρονικού διαστήματος, η χρήση πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί εναλλακτική θεραπεία. Όποτε το υπαγορεύει η κλινική αξιολόγηση, ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται με τη βοήθεια τεχνικών μεγέθυνσης, όπως είναι η βιομικροσκοπία με σχισμοειδή λυχνία και, όπου απαιτείται, με χρώση φλουορεσκεΐνης.

Οι ασθενείς με εξωοφθαλμικές βακτηριακές λοιμώξεις δεν πρέπει να φορούν φακούς επαφής.

To LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα περιέχει χλωριούχο βενζαλκώνιο, το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει οφθαλμικό ερεθισμό.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση είναι ίδιες για τους ενήλικες και τα παιδιά ηλικίας ≥ 1 έτους.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. Δεδομένου ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης στο πλάσμα μετά από οφθαλμική χορήγηση είναι τουλάχιστον 1000 φορές χαμηλότερες από εκείνες που έχουν αναφερθεί μετά από τις τυπικές από του στόματος δόσεις, οι αλληλεπιδράσεις που έχουν αναφερθεί για τη συστηματική χρήση δεν αναμένονται να είναι κλινικά σημαντικές κατά τη χρήση των οφθαλμικών σταγόνων λεβοφλοξασίνης 5 mg/ml. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα διαφορετικά τοπικά οφθαλμολογικά φάρμακα, απαιτείται μεσοδιάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών μεταξύ των ενσταλάξεων.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Η χορήγηση LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας αντενδείκνυται καθώς σε μελέτες σε ζώα έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς της γυράσης προκαλούν διαταραχές της ανάπτυξης των αρθρώσεων που φέρουν βάρος. Μέχρι σήμερα, δεν είναι γνωστές οι συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης που επιτυγχάνονται στο πλάσμα μετά την εφαρμογή σε προσβεβλημένους οφθαλμούς.

*Εγκυμοσύνη*

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της λεβοφλοξασίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την τοξικότητα του αναπαραγωγικού (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

To LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

*Θηλασμός*

Η λεβοφλοξασίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε θεραπευτικές δόσεις λεβοφλοξασίνης, ωστόσο, δεν αναμένονται επιδράσεις στο παιδί που θηλάζει. To LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας μόνο εάν το δυνητικό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το παιδί που θηλάζει.

*Γονιμότητα*

Η λεβοφλοξασίνη δεν προκάλεσε διαταραχή της γονιμότητας σε αρουραίους σε εκθέσεις σημαντικά μεγαλύτερες της μέγιστης έκθεσης στον άνθρωπο μετά από οφθαλμική χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η λεβοφλοξασίνη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Σε περίπτωση που εμφανιστούν παροδικές επιδράσεις στην όραση, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται να περιμένει έως ότου υποχωρήσει η επίδραση προτού να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίπου το 10% των ασθενών αναμένεται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως κατατάσσονται ως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, είναι παροδικές και γενικά περιορίζονται στον οφθαλμό.

Δεδομένου ότι το προϊόν περιέχει χλωριούχο βενζαλκώνιο, το έκζεμα εξ επαφής και/ή ο ερεθισμός μπορεί να οφείλονται στο δραστικό συστατικό ή σε αυτό το συντηρητικό.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και μετά την κυκλοφορία του LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες με βάση την αξιολόγηση σχετίζονται μετά βεβαιότητας, πιθανώς σχετίζονται ή είναι δυνατόν να σχετίζονται με τη θεραπεία.

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000): Εξωοφθαλμικές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του δερματικού εξανθήματος.

Πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα):

Αναφυλαξία.

*Διαταραχές του Νευρικού συστήματος*

Όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100): Κεφαλαλγία.

*Οφθαλμικές διαταραχές*

Συχνές (≥1/100, <1/10): Αίσθημα καύσου στους οφθαλμούς, μειωμένη όραση και νημάτια βλέννης.

Όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100):

Συγκόλληση βλεφάρων, χύμωση, θηλώδης αντίδραση του επιπεφυκότα, οίδημα βλεφάρου, δυσφορία του οφθαλμού, οφθαλμικός κνησμός, οφθαλμικό άλγος, ένεση επιπεφυκότα, θυλάκια του επιπεφυκότα, οφθαλμική ξηρότητα, ερύθημα βλεφάρου και φωτοφοβία.

Δεν παρατηρήθηκαν ιζήματα κερατοειδούς σε κλινικές μελέτες.

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

Όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100): Ρινίτιδα

Πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα):

Οίδημα λάρυγγα.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η συχνότητα εμφάνισης, ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναμένονται να είναι ίδια με εκείνα σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους‑κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Συστήματος Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, www.eof.gr).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η συνολική ποσότητα λεβοφλοξασίνης σε ένα φιαλίδιο οφθαλμικών σταγόνων είναι πολύ μικρή για να προκαλέσει τοξικές επιδράσεις μετά από τυχαία κατάποση. Εφόσον κρίνεται απαραίτητο, ο ασθενής μπορεί να παρακολουθείται κλινικώς και να ληφθούν υποστηρικτικά μέτρα. Μετά από τοπική υπερδοσολογία με LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, οι οφθαλμοί μπορούν να ξεπλυθούν με καθαρό νερό (βρύσης) σε θερμοκρασία δωματίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι οι ίδιες με εκείνες για τους ενήλικες και τα παιδιά ηλικίας ≥1 έτους

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΠΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικός, άλλος αντιλοιμώδης, συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας της τάξης των φθοροκινολονών

Κωδικός ATC: S01AX19

Η λεβοφλοξασίνη είναι το L‑ισομερές της ρακεμικής φαρμακευτικής ουσίας οφλοξασίνη. Η αντιβακτηριακή δράση της οφλοξασίνης οφείλεται κυρίως στο L‑ισομερές.

*Μηχανισμός δράσης*

Ως αντιβακτηριακός παράγοντας της κατηγορίας των φθοροκινολονών, η λεβοφλοξασίνη αναστέλλει τις βακτηριακές τύπου ΙΙ τοποϊσομεράσες DNA γυράση και τοποϊσομεράση IV. Η λεβοφλοξασίνη στοχεύει κατά προτίμηση την DNA γυράση στα Gram‑αρνητικά βακτήρια και την τοποϊσομέραση IV στα Gram‑θετικά βακτήρια.

*Μηχανισµοί ανθεκτικότητας*

Βακτηριακή ανθεκτικότητα στη λεβοφλοξασίνη μπορεί να αναπτυχθεί κυρίως μέσω δύο κύριων μηχανισμών: της μείωσης της ενδοβακτηριακής συγκέντρωσης του φαρμάκου, ή των μεταβολών στα ένζυμα‑στόχους του φαρμάκου. Οι μεταβολές του σημείου‑στόχου είναι αποτέλεσμα των μεταλλάξεων στα χρωμοσωμικά γονίδια που κωδικοποιούν τη DNA γυράση (*gyrA* και *gyrB*) και την τοποϊσομεράση IV (*parC* και *pare,* *grlA* και *grlB* στον *Staphylococcus aureus*). Η ανθεκτικότητα λόγω της χαμηλής ενδοβακτηριακής συγκέντρωσης του φαρμάκου οφείλεται είτε στην αλλαγή των πορινών της εξωτερικής μεμβράνης (OmpF) που οδηγεί σε μειωμένη είσοδο των φθοροκινολονών στα Gram‑αρνητικά βακτήρια, είτε στις αντλίες εκροής. Οφειλόμενη στις αντλίες εκροής ανθεκτικότητα έχει περιγραφεί σε πνευμονόκοκκους (PmrA), σταφυλόκοκκους (NorA), αναερόβια και Gram‑αρνητικά βακτήρια. Τέλος, οφειλόμενη σε πλασμίδιο ανθεκτικότητα στις κινολόνες (καθορίζεται από το γονίδιο *qnr*) έχει αναφερθεί σε *Klebsiella pneumoniae* και σε *E. coli*.

*Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα*

Μπορεί να εμφανιστεί διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ των φθοροκινολονών. Οι μεμονωμένες μεταλλάξεις μπορεί να μην οδηγήσουν σε κλινική ανθεκτικότητα, αλλά οι πολλαπλές μεταλλάξεις γενικά οδηγούν σε κλινική ανθεκτικότητα σε όλα τα φάρμακα της κατηγορίας των φθοροκινολονών. Οι αλλαγές στις πορίνες της εξωτερικής μεμβράνης και στα συστήματα εκροής μπορεί να έχουν μία ευρεία ειδικότητα υποστρώματος, στοχεύοντας σε διάφορες κατηγορίες αντιβακτηριακών παραγόντων και οδηγώντας σε πολυανθεκτικότητα.

*Όρια ευαισθησίας*

Τα όρια ευαισθησίας MIC τα οποία διαχωρίζουν τους ευαίσθητους οργανισμούς από τους ενδιάμεσης ευαισθησίας οργανισμούς και τους ενδιάμεσης ευαισθησίας οργανισμούς από τους ανθεκτικούς οργανισμούς σύμφωνα με τα όρια ευαισθησίας της EUCAST (Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας) είναι τα εξής:

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

Ευαίσθητοι ≤ 1 mg/L, ανθεκτικοί > 2 mg/L

*Streptococcus pneumoniae*: Ευαίσθητοι ≤ 2 mg/L, ανθεκτικοί > 2 mg/L

*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*: Ευαίσθητοι ≤ 1mg/L, ανθεκτικοί > 1mg/L

Όλα τα άλλα παθογόνα: Ευαίσθητοι ≤ 1mg/L, ανθεκτικοί > 2mg/L

*Αντιβακτηριακό φάσμα*

Ο επιπολασµός της επίκτητης ανθεκτικότητας µπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και το χρόνο για επιλεγμένα είδη και, ως εκ τούτου, οι ιατροί είναι προτιμότερο να ανατρέχουν στις τοπικές πληροφορίες σχετικά µε την ανθεκτικότητα, ιδιαίτερα όταν έχουν να αντιμετωπίσουν σοβαρές λοιμώξεις. Συνεπώς, οι πληροφορίες που παρουσιάζονται παρέχουν μόνο μία κατά προσέγγιση καθοδήγηση ως προς τις πιθανότητες να είναι ένας μικροοργανισμός ευαίσθητος στη λεβοφλοξασίνη ή όχι. Αναλόγως των αναγκών, θα πρέπει να ζητείται συμβουλή ειδικού όταν ο τοπικός επιπολασµός της ανθεκτικότητας είναι τέτοιος που να καθιστά αμφισβητήσιμη τη χρησιμότητα του παράγοντα τουλάχιστον σε κάποιους τύπους λοιμώξεων.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται μόνο τα είδη των βακτηρίων που κατά κανόνα ευθύνονται για εξωοφθαλμικές λοιμώξεις, όπως η επιπεφυκίτιδα.

Αντιβακτηριακό φάσμα – κατηγορία ευαισθησίας και χαρακτηριστικά ανθεκτικότητας σύμφωνα με τη EUCAST

|  |
| --- |
| **Κατηγορία Ι: Συνήθη ευαίσθητα είδη** |
| **Αερόβιοι Gram‑θετικοί μικροοργανισμοί** |
| *Staphylococcus aureus* (MSSA)\* |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Streptococcus pyogenes* |
| Στρεπτόκοκκοι της ομάδας Viridans |
| **Αερόβιοι Gram‑αρνητικοί μικροοργανισμοί** |
| *Escherichia coli* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Pseudomonas aeruginosa* | (Εξωνοσοκομειακά απομονωθέντα στελέχη) |
| **Άλλοι μικροοργανισμοί** |
| *Chlamydia trachomatis* | (Η θεραπεία των ασθενών με επιπεφυκίτιδα από χλαμύδια απαιτεί συγχορηγούμενη συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία) |
| **Κατηγορία ΙΙ: Είδη για τα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να αποτελεί πρόβλημα** |
| **Αερόβιοι Gram‑θετικοί μικροοργανισμοί** |
| *Staphylococcus aureus* (MRSA)\*\* |  |
| *Staphylococcus epidermidis* |  |
| **Αερόβιοι Gram‑αρνητικοί μικροοργανισμοί** |
| *Pseudomonas aeruginosa* | (Νοσοκομειακά απομονωθέντα στελέχη) |
| \* | MSSA = | στελέχη *Staphylococcus aureus* ευαίσθητα στη μεθικιλλίνη |
| \*\* | MRSA = | στελέχη *Staphylococcus aureus* ανθεκτικά στη μεθικιλλίνη |

Τα δεδομένα ανθεκτικότητας στον πίνακα βασίζονται στα αποτελέσματα μίας πολυκεντρικής μελέτης παρατήρησης (Οφθαλμολογική Μελέτη) του επιπολασμού της ανθεκτικότητας διαφόρων βακτηριακών στελεχών που απομονώθηκαν από ασθενείς με οφθαλμικές λοιμώξεις στη Γερμανία το διάστημα Ιουνίου – Νοεμβρίου του 2004.

Οι οργανισμοί έχουν ταξινομηθεί ως ευαίσθητοι στη λεβοφλοξασίνη με βάση την *in vitro* ευαισθησία και τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν μετά από συστηματική θεραπεία. Η τοπική θεραπεία επιτυγχάνει υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις από αυτές που βρέθηκαν στο πλάσμα. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η κινητική του φαρμάκου ή ο τρόπος με το οποίο τροποποιείται η κινητική του φαρμάκου μετά από τοπική εφαρμογή στον οφθαλμό μπορεί να επηρεάσει την αντιβακτηριακή δράση της λεβοφλοξασίνης.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες είναι ίδιες με αυτές των ενηλίκων και των παιδιών ηλικίας ≥ 1 έτους.

**5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες**

Μετά από οφθαλμική ενστάλαξη, η λεβοφλοξασίνη διατηρείται καλά στη δακρυϊκή στιβάδα.

Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές, οι μέσες συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης στη δακρυϊκή στιβάδα οι οποίες μετρήθηκαν τέσσερις και έξι ώρες μετά από τοπική χορήγηση της δόσης ήταν 17,0 και 6,6 μg/mL, αντίστοιχα. Τα πέντε από τα έξι άτομα είχαν συγκεντρώσεις 2 μg/mL ή μεγαλύτερες στις 4 ώρες μετά τη δόση. Τέσσερα από τα έξι άτομα διατήρησαν αυτή τη συγκέντρωση στις 6 ώρες μετά τη δόση.

Η συγκέντρωση της λεβοφλοξασίνης στο πλάσμα μετρήθηκε σε 15 υγιείς ενήλικες εθελοντές σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας 15 ημερών με διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων λεβοφλοξασίνης 5 mg/ml. Η μέση συγκέντρωση της λεβοφλοξασίνης στο πλάσμα 1 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης κυμάνθηκε από 0,86 ng/mL την Ημέρα 1 έως 2,05 ng/mL την Ημέρα 15. Η υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση λεβοφλοξασίνης των 2,25 ng/mL μετρήθηκε την Ημέρα 4 μετά από 2 ημέρες χορήγησης της δόσης κάθε 2 ώρες για συνολικά 8 δόσεις ημερησίως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις λεβοφλοξασίνης αυξήθηκαν από 0,94 ng/mL την Ημέρα 1 σε 2,15 ng/mL την Ημέρα 15, συγκεντρώσεις οι οποίες είναι τουλάχιστον 1000 φορές χαμηλότερες από αυτές που αναφέρθηκαν μετά από τυπικές από του στόματος χορηγούμενες δόσεις λεβοφλοξασίνης.

Μέχρι σήμερα, δεν είναι γνωστές οι συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης που επιτυγχάνονται στο πλάσμα μετά την εφαρμογή σε προσβεβλημένους οφθαλμούς.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Προκλινικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση που υπερέβαινε σημαντικά τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο μετά από ενστάλαξη λεβοφλοξασίνης 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση με την κλινική χρήση.

Σε μελέτες σε ζώα έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς της γυράσης προκαλούν διαταραχές στην ανάπτυξη των αρθρώσεων που φέρουν βάρος.

Όπως συμβαίνει και με άλλες φθοροκινολόνες, η λεβοφλοξασίνη παρουσίασε επιδράσεις στο χόνδρο (σχηματισμός φλυκταινών και κοιλοτήτων) σε αρουραίους και σκύλους έπειτα από υψηλές από του στόματος δόσεις.

Η πιθανότητα πρόκλησης καταρράκτη δεν μπορεί να αποκλειστεί λόγω έλλειψης ειδικών ερευνών.

Η εκδήλωση οφθαλμικών διαταραχών σε ζώα δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα.

*Αναπαραγωγική τοξικότητα:*

Η λεβοφλοξασίνη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους σε από του στόματος δόσεις έως και 810 mg/kg/ημέρα. Δεδομένου ότι η λεβοφλοξασίνη έχει αποδειχθεί ότι απορροφάται πλήρως, η κινητική είναι γραμμική. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις παραμέτρους φαρμακοκινητικής μεταξύ εφάπαξ και πολλαπλών από του στόματος δόσεων. Η συστηματική έκθεση σε αρουραίους που έλαβαν δόση 810 mg/kg/ημέρα είναι περίπου 50.000 φορές μεγαλύτερη από αυτή που επιτυγχάνεται στον άνθρωπο μετά από 2 σταγόνες λεβοφλοξασίνης 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα και στους δύο οφθαλμούς. Σε αρουραίους η υψηλότερη δόση προκάλεσε αυξημένη εμβρυϊκή θνητότητα και καθυστερημένη ωρίμανση που συμπίπτει με τη μητρική τοξικότητα. Δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση όταν χορηγήθηκε από του στόματος σε κουνέλια σε δόση έως 50 mg/kg/ημέρα ή ενδοφλεβίως σε δόση έως 25 mg/kg/ημέρα. Η λεβοφλοξασίνη δεν προκάλεσε διαταραχή της γονιμότητας σε αρουραίους σε από του στόματος δόσεις έως και 360 mg/kg/ημέρα, που οδηγούν σε περίπου 16.000 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από αυτές που επιτυγχάνονται μετά από 8 οφθαλμικές δόσεις στον άνθρωπο.

*Γονοτοξικότητα:*

Η λεβοφλοξασίνη δεν επήγαγε γονιδιακές μεταλλάξεις σε κύτταρα βακτηρίων ή θηλαστικών, αλλά επήγαγε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα πνεύμονα κινέζικου χάμστερ (CHL) *in vitro* σε συγκεντρώσεις 100 μg/mL ή μεγαλύτερες, απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Δοκιμασίες *in vivo* δεν έδειξαν γονοτοξική δυνατότητα.

*Φωτοτοξική δυνατότητα:*

Μελέτες σε ποντικούς κατόπιν από του στόματος και ενδοφλέβιας χορήγησης έδειξαν ότι η λεβοφλοξασίνη έχει φωτοτοξική δράση μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις. Δεν παρατηρήθηκε δυνατότητα φωτοευαισθητοποίησης του δέρματος ή φωτοτοξικότητας του δέρματος μετά από εφαρμογή οφθαλμικού διαλύματος λεβοφλοξασίνης 3% σε ξυρισμένο δέρμα ινδικών χοιριδίων. Η λεβοφλοξασίνη δεν παρουσίασε γονοτοξική δυνατότητα σε δοκιμασία φωτομεταλλαξιογένεσης και μείωσε την ανάπτυξη όγκων σε δοκιμασία φωτοκαρκινογένεσης.

*Καρκινογόνος δυνατότητα:*

Σε μία μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, η λεβοφλοξασίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο ή ογκογόνο δυνατότητα μετά από ημερήσια διατροφική χορήγηση έως και 100 mg/kg/ημέρα για 2 έτη.

*Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA)*

Η υπολογιζόμενη προβλεπόμενη περιβαλλοντική συγκέντρωση (PECSurfacewater) του LEXAVON 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα είναι κάτω από το όριο δράσης του 0,01 µg/l και η τιμή LogKow της λεβοφλοξασίνης είναι κάτω από το όριο δράσης του 4.5.

Είναι πολύ απίθανο οι οφθαλμικές σταγόνες λεβοφλοξασίνης 5 mg/ml να αποτελέσουν κίνδυνο για το περιβάλλον διότι δεν υπάρχουν άλλες εμφανείς περιβαλλοντικές ανησυχίες σχετικά με αυτό το προϊόν και τη δραστική ουσίας λεβοφλοξασίνη.

**6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕς**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο βενζαλκώνιο (0,05 mg σε 1 ml οφθαλμικών σταγόνων, διάλυμα),

Χλωριούχο νάτριο,

Διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου ή υδροχλωρικό οξύ,

Ενέσιμο ύδωρ.

**6.2 Aσυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Μετά από το πρώτο άνοιγμα: να χρησιμοποιηθεί εντός 28 ημερών.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Διατηρείτε τον περιέκτη κλεισμένο ερμητικά.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

5 ml αποστειρωμένο φιαλίδιο πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας (LDPE), με σταγονομετρικό ρύγχος LDPE και βιδωτό καπάκι πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE).

Μεγέθη συσκευασίας: 1 φιαλίδιο x 5 ml

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

RAFARM AEBE, Κορίνθου 12, 154 51, Ν. Ψυχικό, Αθήνα.

Τηλ.: 210 6776550-1

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ TOY ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<{MM/ΕΕΕΕ}>