

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LEXACIN

Levofloxacin (as hemihydrate) 0.5% w/v

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LEXACIN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

0.5% w/v (1ml διαλύματος περιέχει 5 mg Levofloxacin).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:

Οι οφθαλμικές σταγόνες, LEXACIN, 5 mg/ml ενδείκνυνται για την τοπική θεραπεία των εξωτερικών οφθαλμικών λοιμώξεων που οφείλονται σε βακτήρια και σε μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη Levofloxacin, σε ασθενείς μεγαλύτερους του 1 έτους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στις επίσημες κατευθύνσεις για τη σωστή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης

Δοσολογία

Σε όλους τους ασθενείς, ενσταλάξτε 1 έως 2 σταγόνες στο προσβεβλημένο μάτι (ή τα μάτια) κάθε 2 ώρες, μέχρι 8 φορές την ημέρα, κατά τη διάρκεια της ημέρας, για τις δύο πρώτες μέρες. Έπειτα 4 φορές την ημέρα από την τρίτη έως την πέμπτη ημέρα.

Εάν χορηγούνται ταυτόχρονα και άλλα τοπικά οφθαλμολογικά φάρμακα, θα πρέπει να παρεμβάλλονται τουλάχιστον 15 λεπτά μεταξύ των χορηγήσεων.

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 ημέρες, παρόλο που το φάρμακο έχει χορηγηθεί για περίοδο έως και 15 ημέρες σε μια μελέτη για την ασφάλεια.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τη σοβαρότητα της διαταραχής και από την κλινική και μικροβιολογική ανταπόκριση της λοίμωξης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στο έλκος του κερατοειδούς

και την οφθαλμία των νεογνών δεν έχει εξακριβωθεί.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται προσαρμογή της θεραπείας.

Τρόπος χορήγησης

Οφθαλμική χρήση.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία Levofloxacin, σε άλλες κινολόνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. επίσης 6.1).

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται με ένεση κάτω από τον επιπεφυκότα. Το διάλυμα δεν πρέπει να εφαρμόζεται κατευθείαν στον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού.

Οι συστηματικές φθοριοκινολόνες έχουν συνδεθεί με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ακόμα και μετά από μία μόνο δόση. Αν παρουσιαστεί κάποια αλλεργική αντίδραση στη Levofloxacin, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί.

Όπως και με άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα, η παρατεταμένη χρήση μπορεί να προκαλέσει υπερανάπτυξη ανθεκτικών μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων και των μυκήτων. Εάν συμβεί επιδείνωση της μόλυνσης, ή εάν δεν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση μέσα σε ένα λογικό χρονικό διάστημα, θα πρέπει να διακοπεί η χρήση και να χορηγηθεί κάποια εναλλακτική θεραπεία. Όταν η κλινική κατάσταση το υπαγορεύει, θα πρέπει να γίνεται εξέταση του ασθενούς με τη βοήθεια μεγέθυνσης, όπως με βιομικροσκόπιο και, όπου είναι απαραίτητο, με χρώση φθορισμού.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να μη φοράνε φακούς επαφής εάν έχουν συμπτώματα και σημεία βακτηριδιακής επιπεφυκίτιδας.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων :

Δεν έχουν διενεργηθεί συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης με το φάρμακο.

Επειδή η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της Levofloxacin μετά από οφθαλμική χορήγηση είναι τουλάχιστον 1000 φορές χαμηλότερη από τις συγκεντρώσεις που

LEXACIN eye dr.sol. 0.5%

αναφέρονται μετά από τις συνηθισμένες δόσεις από το στόμα, οι αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται για τη συστηματική χρήση είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντικές με τη χρήση του φαρμάκου αυτού.

Εάν χορηγούνται άλλα τοπικά οφθαλμικά φάρμακα ταυτόχρονα, απαιτείται ένα διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών μεταξύ των χορηγήσεων.

4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία.

Η χορήγηση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας αντενδείκνυται, επειδή μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι οι αναστολείς της γυράσης προκαλούν διαταραχές στην ανάπτυξη των αρθρώσεων που φέρουν το βάρος.

Μέχρι σήμερα, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα την Levofloxacin μετά από εφαρμογή σε μολυσμένα μάτια δεν είναι γνωστές.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων :

Εάν υπάρξουν κάποιες προσωρινές επιδράσεις στην όραση, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι να αποκατασταθούν, πριν να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες :

Περίπου 10% των ασθενών αναμένεται να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αντιδράσεις συνήθως ταξινομούνται σε ελαφριές ή μέτριες, είναι προσωρινές και γενικά περιορίζονται στο μάτι.

Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες (1% με 10% των ασθενών)

Αίσθημα καύσου στο μάτι, μειωμένη όραση και βλεννώδεις εκκρίσεις.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (0,1% με 1% των ασθενών)

Ξηρότητα βλεφάρου, εκχρήμωση, λοίμωξη στον επιπεφυκότα, οίδημα βλεφάρου, θύλακας στον επιπεφυκότα, ξηρότητα στο μάτι, ενόχληση με ερύθημα, δερματίτιδα εξ επαφής, φωτοφοβία και αλλεργικές αντιδράσεις.

Άλλες αντιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν πονοκεφάλους και ρινίτιδα. Σε κλινικές μελέτες δεν έχει παρατηρηθεί αποκόλληση του κερατοειδούς.

4.9. Υπερδοσολογία

Η συνολική ποσότητα της Levofloxacin που περιέχεται σε μια απλή δόση είναι πολύ μικρή για να έχει τοξικές επιδράσεις εάν ληφθεί κατά λάθος από το στόμα. Εάν θεωρείται απαραίτητο, ο ασθενής μπορεί να παρακολουθηθεί κλινικά και να ληφθούν υποστηρικτικά μέτρα. Μετά από τοπική χρήση υπερβολικής δόσης

φαρμάκου, μπορεί να πλύνει τα μάτια με χλιαρό νερό βρύσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά, αντιλοιμώδη

Κωδικός ATC: S01A X19

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η Levofloxacin και είναι το L-ισομερές της ρακεμικής φαρμακευτικής ουσίας οφλοξασίνη. Η αντιβακτηριακή δράση της οφλοξασίνης βρίσκεται κυρίως στο L-ισομερές.

Τρόπος δράσης

Η Levofloxacin σαν αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοριοκινολονών δρα στο σύμπλεγμα DNA – DNA-γυράση και στην τοποϊσομεράση IV.

Όρια ευαισθησίας

Οι ακόλουθες τιμές MIC, διαχωρίζουν τους ευαίσθητους από τους ενδιάμεσης ευαισθησίας μικροοργανισμούς και τους ενδιάμεσης ευαισθησίας από τους ανθεκτικούς μικροοργανισμούς: ευαίσθητοι $\leq 2\text{mg/L}$, ανθεκτικοί $\geq 8\text{mg/L}$

Αντιβακτηριακό φάσμα

Η συχνότητα της αντοχής για ορισμένα είδη μπορεί να διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά και είναι επιθυμητές τοπικές πληροφορίες αντοχής, ιδιαίτερα όταν θεραπεύονται σοβαρές λοιμώξεις. Γι' αυτό, οι πληροφορίες που παρουσιάζονται είναι μόνο κατά προσέγγιση. Εδώ αναφέρονται μόνο οι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με τις ενδείξεις.

ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

Αερόβιοι Gram – αρνητικοί

Branhamella (Moraxella) catarrhalis

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Pseudomonas aeruginosa

Αερόβιοι – Gram-θετικοί

*Staphylococcus aureus*¹

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

« Άλλα »

Chlamydia trachomatis

¹ Αναφέρεται μόνο στα στελέχη του *Staphylococcus aureus* που είναι ευαίσθητα στη μεθικιλίνη. Η πλειοψηφία των ανθεκτικών στην μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) είναι ανθεκτικοί στις φθοριοκινολόνες.

Οι μικροοργανισμοί έχουν ταξινομηθεί σε ευαίσθητους στη Levofloxacin με βάση την in-vitro ευαισθησία και τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν μετά από συστηματική θεραπεία. Η τοπική θεραπεία επιτυγχάνει μεγαλύτερες μέγιστες συγκεντρώσεις από αυτές που βρέθηκαν στο πλάσμα. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό εάν ή πώς η κινητική του φαρμάκου μετά από τοπική θεραπεία στο μάτι, τροποποιεί την αντιβακτηριακή δράση της Levofloxacin.

Διασταυρούμενη αντοχή

Η διασταυρούμενη αντοχή ανάμεσα στις φθοριοκινολόνες μπορεί να συμβεί όταν ο μηχανισμός αντοχής οφείλεται σε μεταλλάξεις στις βακτηριακές τοποϊσομεράσες. Οι μεμονωμένες μεταλλάξεις μπορεί να μην οδηγήσουν σε κλινική αντοχή, αλλά γενικά οι πολλαπλές μεταλλάξεις οδηγούν σε κλινική αντοχή σε όλα τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής. Η αδιαπερατότητα και/ ή οι μηχανισμοί αντοχής στη μεταφορά του φαρμάκου μπορεί να έχουν πολλαπλή επίδραση στην ευαισθησία των φθοριοκινολονών, η οποία εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των διαφόρων φαρμάκων της κατηγορίας και τη συγγένειά τους με τα συστήματα μεταφοράς κάθε φαρμάκου.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από οφθαλμική χορήγηση, η Levofloxacin παραμένει στην δακρυφόρο μεμβράνη.

Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές, οι μέσες συγκεντρώσεις στη δακρυφόρο μεμβράνη της Levofloxacin (οφθαλμικές σταγόνες 5 mg/ml σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων συντηρούμενο με χλωριούχο βενζαλκόνιο), μετρούμενες 4 και 6 ώρες μετά από τοπική χορήγηση ήταν 17,0 και 6,6 µg/ml, αντίστοιχα. Πέντε από τους έξι εθελοντές που ερευνήθηκαν παρουσίασαν συγκεντρώσεις 2 µg/ml ή παραπάνω 4 ώρες μετά τη χορήγηση. Τέσσερεις από τους έξι εθελοντές διατήρησαν αυτή τη συγκέντρωση για 6 ώρες μετά τη χορήγηση.

Μελετήθηκε η διείσδυση στο υδατοειδές υγρό του οφθαλμού της τοπικά χορηγούμενης Levofloxacin 5 mg/ml σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων και των οφθαλμικών σταγόνων οφλοξασίνης 3 mg/ml σε 35 ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί για καταρράκτη. Μία σταγόνα από το κάθε φάρμακο χορηγήθηκε 4 φορές στο μάτι που επρόκειτο να χειρουργηθεί (1 ώρα, 45 λεπτά, 30 λεπτά και 15 λεπτά πριν την επέμβαση). Η μέση συγκέντρωση της Levofloxacin στον οφθαλμό

ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από αυτή της οφλοξασίνης ($p = 0,0008$). Στην πραγματικότητα, ήταν περίπου διπλάσια από αυτή της οφλοξασίνης ($1139,9 \pm 717,1$ ng/ml ενάντια σε $621,7 \pm 368,7$ ng/ml).

Η συγκέντρωση της Levofloxacin στο πλάσμα μετρήθηκε σε 15 υγιείς ενήλικες εθελοντές σε διάφορες στιγμές κατά τη διάρκεια θεραπείας 15 ημερών με τις οφθαλμικές σταγόνες Levofloxacin 5 mg/ml. Η μέση συγκέντρωση της Levofloxacin στο πλάσμα 1 ώρα μετά τη χορήγηση κυμαινόταν από 0,86 ng/ml την πρώτη ημέρα μέχρι 2,05 ng/ml την 15η ημέρα. Η υψηλότερη τιμή συγκέντρωσης της Levofloxacin ήταν 2,25 ng/ml και μετρήθηκε την τέταρτη μέρα, έπειτα από 2 ημέρες όπου η χορήγηση γίνονταν κάθε 2 ώρες για συνολικά 8 δόσεις την ημέρα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της Levofloxacin αυξήθηκαν από 0,94 ng/ml την 1η ημέρα μέχρι 2,15 ng/ml την 15η ημέρα, το οποίο είναι περισσότερο από 1000 φορές χαμηλότερο από τις συγκεντρώσεις που έχουν αναφερθεί μετά από τις συνηθισμένες από του στόματος δόσεις της Levofloxacin.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες που έγιναν με ποσότητες Levofloxacin πολύ μεγαλύτερες από τις μέγιστες χορηγούμενες με το οφθαλμικό διάλυμα Levofloxacin, παρατηρήθηκαν επιδράσεις αλλά αυτό έχει μικρή σημασία για τη κλινική οφθαλμική χρήση.

Όπως και οι άλλες φθοριοκινολόνες, η Levofloxacin εμφανίζει δράση στους χόνδρους (φυσαλίδες και κοιλότητες) σε αρουραίους και σκύλους, σε μεγάλες δόσεις χορηγούμενες από το στόμα.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα καταρρακτογένεσης, λόγω έλλειψης συγκεκριμένων μελετών.

Με βάση τα σημερινά δεδομένα οι διαταραχές στην όραση στα ζώα δεν μπορούν να αποκλειστούν με βεβαιότητα.

Τοξικότητα αναπαραγωγής

Η Levofloxacin έχει δείξει τερατογόνο δράση στους αρουραίους, χορηγούμενη από του στόματος, σε δοσολογία 810 mg/kg/ημέρα. Επειδή η Levofloxacin έχει αποδειχτεί ότι απορροφάται πλήρως, η φαρμακοκινητική της είναι γραμμική. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ανάμεσα στη μεμονωμένη και τις πολλαπλές από του στόματος δόσεις. Η συστηματική έκθεση αρουραίων σε δόσεις 810 mg/kg/ ημέρα είναι περίπου 50000 φορές μεγαλύτερη από αυτή που επιτυγχάνεται στον άνθρωπο μετά από 2 σταγόνες οφθαλμικών σταγόνων της Levofloxacin 5 mg/ml και στα δύο μάτια. Δεν παρατηρήθηκε

LEXACIN eye dr.sol. 0.5%

τερατογένεση όταν χορηγήθηκαν σε κουνέλια από του στόματος δόσεις μέχρι 50 mg/kg/ημέρα ή όταν τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια δόση μέχρι 25 mg/kg/ημέρα.

Η Levofloxacin δεν επηρέασε τη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα των αρουραίων σε υψηλές από του στόματος δόσεις όπως 360 mg/kg/ημέρα, οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις στο πλάσμα έως 16000 φορές μεγαλύτερες από αυτές που επιτυγχάνονται μετά από 8 δόσεις οφθαλμικών σταγόνων στον άνθρωπο.

Γενοτοξικότητα

Η Levofloxacin δεν προκαλεί γονιδιακή μετάλλαξη σε κύτταρα βακτηρίων ή θηλαστικών, αλλά *in vitro* προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες στα κύτταρα των πνευμόνων κινέζικων hamster (CHL) σε συγκέντρωση 100 μg/ml ή μεγαλύτερη, απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. *In vivo* δοκιμές δεν έδειξαν μεταλλαξιγόνο δράση.

Φωτοτοξικότητα

Μελέτες σε ποντίκια, όπου χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ή από του στόματος, έδειξαν ότι η Levofloxacin έχει φωτοτοξική δράση μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις. Δεν παρατηρήθηκε δυνητική δερματική φωτοευαισθησία ή δερματική φωτοτοξικότητα, μετά από εφαρμογή του οφθαλμικού διαλύματος Levofloxacin 3% σε ξυρισμένο δέρμα σε ινδικά χοιρίδια. Ελεγχόμενη με φωτομεταλλαξιγόνο μέθοδο, η Levofloxacin δεν έδειξε μεταλλαξιγόνο δράση, ενώ μείωσε την ανάπτυξη όγκων σε έλεγχο φωτοκαρκινογένεσης.

Καρκινογόνος δράση

Δεν παρουσιάστηκε καμία ένδειξη καρκινογόνου δράσης σε μια μελέτη δύο χρόνων σε αρουραίους με χορήγηση μέσω της τροφής μέχρι και 100 mg/kg/ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα :

Sodium chloride, Benzalkonium chloride, Sodium hydroxide and/or Hydrochloric acid, Water for injection.

6.2. Διάρκεια ζωής

Χρόνος ζωής του ετοιμού προϊόντος: 24 μήνες

Χρόνος ζωής μετά την αποσυσκευασία : 28 ημέρες

6.3. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την διατήρηση του προϊόντος

Το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C),

προστατευμένο από το φως και μακριά από τα παιδιά.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων:210 7793-777

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το φάρμακο συσκευάζεται σε πλαστικό σταγονομετρικό φιαλίδιο των 5ml ή 10ml.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

24081/1-4-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

4/2009