

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči, rastvor

INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora kapi za oči sadrži 5 mg levofloksacina (u obliku 5,12 mg levofloksacin, hemihidrata).

Jedna pojedinačna doza (1 kap) sadrži oko 0,17 mg levofloksacin, hemihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rastvora kapi za oči sadrži 0,05 mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, zelenkasto-žut rastvor, praktično bez vidljivih čestica.

Sterilan, izotoničan rastvor.

pH = približan fiziološkom

Osmolalnost = približno 300 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči indikovani su za lokalno lečenje spoljašnjih bakterijskih infekcija oka kod pacijenata uzrasta ≥ 1 godine, koje su izazvane mikroorganizmima osetljivim na levofloksacin (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Lek Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči indikovani su za odrasle, decu uzrasta ≥ 1 do 12 godina i adolescente uzrasta od 12 do 18 godina.

Treba uzeti u obzir zvanične preporuke za pravilnu primenu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ukapati jednu do dve kapi u obolelo oko (oči) svaka dva sata do 8 puta dnevno u budnom stanju, tokom prvih dva dana, a potom četiri puta dnevno od 3. do 5. dana. Ukoliko se istovremeno koriste drugi lokalni lekovi za okularnu upotrebu, te lekove treba primenjivati odvojeno sa razmakom od najmanje 15 minuta između ukapavanja.

Da bi se sprečila kontaminacija vrha kapaljke i rastvora, potrebno je voditi računa da vrh kapaljke ne dotakne očne kapke ili okolna područja.

Trajanje lečenja zavisi od težine, kliničkog i bakteriološkog toka infekcije. Uobičajeno trajanje lečenja je 5 dana.

Bezbednost i efikasnost lečenja ulcerativnog keratitisa i neonatalnog inkluzijskog konjunktivitisa (*ophthalmia neonatorum*) nisu ustanovljene.

Lek Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL se ne preporučuje za upotrebu kod dece mlađe od 1 godine zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Starije osobe

Prilagođavanje doze nije potrebno.

Pedijatrijska populacija

Doziranje je isto kod dece uzrasta ≥ 1 godine kao i kod odraslih.

Bezbednost i efikasnost levofloksacina 5 mg/mL kod dece uzrasta ≥ 1 godine su ustanovljene.

Bezbednost i efikasnost levofloksacina 5 mg/mL kod dece uzrasta < 1 godine još uvek nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Upotreba kod starijih

Prilagođavanje doze nije potrebno.

Način primene

Okularna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu levofloksacin, druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, npr. benzalkonijum-hlorid.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči ne smeju se primenjivati subkonjunktivalno u vidu injekcije. Rastvor se ne sme davati direktno u prednju očnu komoru.

Fluorohinoloni sa sistemskim delovanjem povezani su sa reakcijama preosetljivosti, čak i nakon primene samo jedne doze. Ukoliko se javi alergijska reakcija na levofloksacin, treba prekinuti primenu leka.

Kao i kod drugih lekova protiv infekcija, produžena upotreba može dovesti do prekomernog razvoja neosetljivih organizama, uključujući gljivice. Ukoliko dođe do pogoršanja infekcije ili ukoliko se u prihvatljivom roku ne primeti kliničko poboljšanje, treba prekinuti upotrebu i početi sa alternativnom terapijom. Uvek kada se na osnovu kliničke procene ustanovi potreba, pacijenta treba pregledati pomoću aparatura za uveličavanje, kao što je biomikroskopija slit - lampom, a kada je to potrebno bojenjem fluoresceinom.

Pacijenti sa spoljašnjom bakterijskom okularnom infekcijom ne treba da nose kontaktna sočiva.

Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči sadrže benzalkonijum-hlorid. Može izazvati iritaciju oči. Izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima. Pre primene skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja.

Poznato je da menja boju mekih kontaktnih sočiva.

Pedijatrijska populacija

Posebna upozorenja i mere opreza za upotrebu leka su ista za odrasle i decu uzrasta ≥ 1 godine.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene posebne studije interakcija leka Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči, sa drugim lekovima. S obzirom na to da su maksimalne koncentracije levofloksacina u plazmi nakon

okularne primene najmanje 1000 puta manje od koncentracija zabeleženih nakon uobičajenih oralnih doza, mala je verovatnoća da interakcije navedene za sistemsku upotrebu budu klinički relevantne nakon upotrebe leka Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene studije interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi levofloksacina kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči treba da se koriste tokom trudnoće samo ukoliko moguća korist opravdava moguću rizik za fetus.

Dojenje

Levofloksacin se izlučuje u majčino mleko. Međutim, pri terapijskim dozama levofloksacina ne očekuju se efekti kod beba koje sisaju. Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči treba koristiti tokom perioda dojenja samo ukoliko moguća korist opravdava moguću rizik za bebu.

Plodnost

Levofloksacin ne izaziva oštećenje plodnosti kod pacova prilikom izloženosti dozama značajno većim od maksimalne doze nakon okularne upotrebe kod ljudi (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Levofloxacin UNIMED PHARMA ima minimalan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Ukoliko se jave neki od prolaznih efekata na vid, pacijenta treba posavetovati da sačeka da se ovi efekti povuku pre upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Može se očekivati da dođe do neželjenih reakcija kod približno 10% pacijenata. Neželjena dejstva se uobičajeno klasifikuju kao blaga do umerena, prolazna su i uglavnom ograničena na oko.

S obzirom na to da lek sadrži benzalkonijum-hlorid, kontaktni ekcem i/ili iritacija mogu se javiti zbog aktivne supstance ili ovog konzervansa.

Sledeća neželjena dejstva su procenjena kao sigurno, verovatno ili moguće povezana sa lečenjem i prijavljena su tokom kliničkih ispitivanja i u postmarketinškom periodu prilikom upotrebe levofloksacina, 5 mg/mL, kapi za oči.

Poremećaji imunskog sistema

Retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): alergijske reakcije van područja oka (očiju), uključujući osip po koži.

Veoma retko ($< 1/10000$): anafilaksa.

Poremećaji nervnog sistema

Povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): glavobolja.

Poremećaji oka

Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$): osećaj peckanja u oku, slabljenje vida i sluzavi iscedak.

Povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): slepljenost kapaka, hemoza, papilarna reakcija na konjunktivi, otok kapaka, osećaj nelagodnosti u oku, svrab oka, bol u oku, konjunktivalna injekcija, konjunktivalne folikule, suvoća oka, eritem kapka i fotofobija.

U kliničkim studijama nisu zabeleženi precipitati na rožnjači.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): rinitis.

Veoma retko ($< 1/10000$): edem larinksa.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da su učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece iste kao i kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ukupna količina levofloksacina u bočici kapi za oči je premala da bi izazvala toksične efekte nakon slučajnog oralnog uzimanja. Ukoliko se ukaže potreba, pacijent se može klinički posmatrati i mogu se sprovesti suportivne mere. Nakon lokalnog predoziranja lekom Levofloxacin UNIMED PHARMA, 5 mg/mL, kapi za oči, oči se mogu isprati čistom vodom (sa česme) sobne temperature.

Pedijatrijska populacija

Mere koje treba sprovesti u slučaju predoziranja su iste kod odraslih i kod dece uzrasta ≥ 1 godine.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko, antiinfektivni, fluorohinoloni

ATC šifra: S01AE05

Levofloksacin je L-izomer racemske supstance ofloksacin. Antibakterijska aktivnost ofloksacina nalazi se prvenstveno u L-izomeru.

Mehanizam dejstva

Kao fluorohinolonski antibiotik, levofloksacin inhibira bakterijske topoizomeraze tip II - DNK girazu i topoizomerazu IV. Levofloksacin prvenstveno deluje na DNK girazu kod Gram-negativnih bakterija i topoizomerazu IV kod Gram - pozitivnih bakterija.

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na levofloksacin može nastati prvenstveno zbog dva glavna mehanizma, i to

smanjenja koncentracije leka u bakteriji ili alteracije ciljnih enzima leka. Alteracije su rezultat mutacije u genima hromozoma na mestu delovanja leka na DNK girazu (*gyr A* i *gyr B*) i topoizomerazu IV (*parC* i *parE*; *grlA* i *grlB* kod *Staphylococcus aureus*). Rezistencija usled smanjene koncentracije leka u bakteriji nastaje ili zbog promene porina spoljašnje membrane (OmpF) što dovodi do smanjenog ulaza fluorohinolona u Gram-negativne bakterije ili iz efluksnih pumpi. Rezistencija usled efluksnih mehanizama opisana je kod pneumokoka (PmrA), stafilokoka (NorA), anaeroba i Gram-negativnih bakterija. Konačno, rezistencija na hinolone preneti putem plazmida (određena qnr genom) prijavljena je kod *Klebsiella pneumoniae* i kod *E. coli*.

Unakrsna rezistencija

Među fluorohinolonima može doći do unakrsne rezistencije. Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije uglavnom dovode do kliničke rezistencije na sve lekove iz grupe fluorohinolona. Promenjeni porini spoljašnje membrane i efluksnih sistema mogu imati široku supstratnu specifičnost delujući na nekoliko grupa antibiotika i dovodeći do multirezistencije.

Granične vrednosti MIK

MIK vrednosti koje odvajaju osetljive od intermedijarno osetljivih mikroorganizama, kao i intermedijarno osetljive mikroorganizme od rezistentnih prema EUCAST (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, Evropski komitet antimikrobnog testiranja osetljivosti) su sledeće:

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

osetljivi ≤ 1 mg/L, rezistentni > 2 mg/L

Streptococcus pneumoniae: osetljiv ≤ 2 mg/L, rezistentan > 2 mg/L

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: osetljivi ≤ 1 mg/L, rezistentni > 1 mg/L

Svi drugi patogeni: osetljivi ≤ 1 mg/L, rezistentni > 2 mg/L

Antibakterijski spektar

Prevalenca stečene rezistencije može da varira geografski i vremenski za određene vrste, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno prilikom lečenja teških infekcija. Stoga podaci koji su ovde predstavljeni daju samo približne smernice o verovatnoći da li će određeni mikroorganizmi biti osetljivi na levofloksacin. Ukoliko je potrebno, treba potražiti stručni savet kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da dovodi u pitanje korisnost agensa kod najmanje nekih vrsta infekcija. Samo one vrste bakterija usled kojih obično dolazi do spoljašnjih okularnih infekcija, kao što su konjunktivitis predstavljene su u tabeli:

Antibakterijski spektar – kategorije osetljivosti i karakteristike rezistencije prema EUCAST

Kategorija I: Vrste koje su obično osetljive	
Aerobni Gram - pozitivni mikroorganizmi	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptokoki viridans grupe	
Aerobni Gram - negativni mikroorganizmi	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(vanbolnički izolati)
Drugi mikroorganizmi	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Lečenje pacijenata sa hlamidijalnim konjunktivitisom zahteva i istovremeno sistemsko antimikrobno lečenje.
Kategorija II: Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem	
Aerobni Gram - pozitivni mikroorganizmi	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Aerobni Gram - negativni mikroorganizmi	

- * MSSA = Meticilin-osetljiv *Staphylococcus aureus*
** MRSA = Meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus*

Podaci o rezistenciji predstavljeni u tabeli zasnovani su na rezultatima multicentrične studije praćenja (oftalmološka studija) prevalence rezistencije među bakterijskim izolatima koji su dobijeni od pacijenata sa infekcijama oka u Nemačkoj u periodu od juna do novembra 2004. godine.

Mikroorganizmi su klasifikovani kao levofloksacin-osetljivi na osnovu *in vitro* osetljivosti i dostignutih koncentracija u plazmi nakon sistemskog lečenja. Lokalnom terapijom postignute su veće maksimalne vrednosti od onih u plazmi. Međutim nije poznato da li, ili na koji način kinetika leka nakon lokalne primene u oko može modifikovati antibakterijsko delovanje levofloksacina.

Pedijatrijska populacija

Farmakodinamski podaci su isti kod odraslih i kod dece uzrasta ≥ 1 godine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon okularnog ukapavanja, levofloksacin se dobro održava u suznom filmu.

U studiji na zdravim dobrovoljcima srednje koncentracije levofloksacina u suznom filmu izmerene četiri i šest sati nakon lokalne primene su bile 17,0, odnosno 6,6 mikrograma/mL. Pet od šest ispitanika su imali koncentracije od 2 mikrograma/mL ili veće, četiri sata nakon primene doze. Četiri od šest ispitanika su održavali te koncentracije 6 sati nakon primene.

Koncentracije levofloksacina u plazmi merene su kod 15 zdravih odraslih dobrovoljaca u različitim vremenskim periodima tokom 15 dana korišćenja levofloksacin 5 mg/mL kapi za oči, rastvora. Srednja koncentracija levofloksacina u plazmi 1 sat nakon primene kretala se od 0,86 nanograma/mL 1. dana do 2,05 nanograma/mL 15. dana. Najveće maksimalne koncentracije levofloksacina od 2,25 nanograma/mL izmerene su 4. dana nakon dvodnevog doziranja na svaka 2 sata sa ukupnih 8 doza dnevno. Maksimalne koncentracije levofloksacina povećale su se od 0,94 nanograma/mL 1. dana do 2,15 nanograma/mL 15. dana, što je preko 1000 puta manje od onih zabeleženih nakon uobičajenih oralnih doza levofloksacina.

Za sada, koncentracije u plazmi levofloksacina koje se dostižu nakon primene u inficirano oko (oči) nisu poznate.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički efekti zabeleženi su samo pri izlaganju značajno većim dozama od maksimalnih nakon okularne upotrebe kod ljudi levofloksacina, 5 mg/mL, kapi za oči, što je od malog značaja za kliničku upotrebu.

U studijama na životinjama pokazalo se da inhibitori giraze uzrokuju poremećaj rasta nosećih zglobova. Kao i drugi fluorohinoloni, levofloksacin je imao efekte na hrskavicu (stvaranje ispućenja i udubljenja) kod pacova i pasa nakon velikih oralnih doza.

Ne može se isključiti ni potencijal za razvoj katarakte, s obzirom na to da nema specifičnih ispitivanja.

Na osnovu sadašnjih podataka, poremećaji vida kod životinja se ne mogu sa sigurnošću isključiti.

Reproduktivna toksičnost

Levofloksacin nije pokazao teratogene efekte kod pacova ni pri velikim oralnim dozama koje su dostizale 810 mg/kg/dan. S obzirom na to da se levofloksacin u potpunosti resorbuje, kinetike su linearne. Nisu zabeležene razlike u farmakokinetičkim parametrima između pojedinačne i višestrukih oralnih doza. Sistemska izloženost kod pacova koji su primili dozu 810 mg/kg/dan je približno 50000 puta veća nego ona koja je postignuta kod ljudi nakon doze od 2 kapi levofloksacin, 5 mg/mL, kapi za oči u oba oka. Kod pacova najviše doze uzrokovale su fetalni mortalitet i zakasnelo sazrevanje zbog toksičnog delovanja na majku. Nisu zapaženi teratogeni efekti kod kunića koji su dobijali oralne doze do 50 mg/kg/dan i intravenske doze od 25 mg/kg/dan. Levofloksacin nije uzrokovao poremećaj plodnosti kod pacova pri oralnim dozama

od 360 mg/kg/dan, rezultirajući u približno 16000 puta većoj koncentraciji u plazmi, od one koja je dostignuta nakon 8 okularnih doza kod ljudi.

Genotoksičnost

Levofloksacin ne indukuje mutaciju gena na bakterijama ili ćelijama sisara, ali indukuje hromozomske promene na ćelijama pluća kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster lung*, CHL) *in vitro* pri dozama od 100 mikrograma/mL ili većim, u odsustvu metaboličke aktivacije. *In vivo* testovi nisu pokazali bilo kakav genotoksični potencijal.

Fototoksični potencijal

Studije na miševima nakon uzimanja i oralne i intravenske doze pokazale su da levofloksacin ima fototoksičnu aktivnost samo pri veoma velikim dozama. Nakon primene 3% oftalmološkog rastvora levofloksacina na obrijanu kožu zamoraca nisu primećeni fotoosetljivost ili fototoksični potencijal. Levofloksacin nije pokazao nikakav genotoksični potencijal u ispitivanjima fotomutagenosti, a smanjio je razvoj tumora u ispitivanjima fotokarcinogenosti.

Karcinogeni potencijal

U dugotrajnoj studiji karcinogenosti kod pacova, levofloksacin nije pokazao karcinogeni ili tumorogeni potencijal nakon svakodnevne primene do 100 mg/kg/dan tokom 2 godine.

Procena rizika za životnu sredinu (engl. *Environmental Risk Assessment*, ERA)

Procena očekivane koncentracije rizične po životnu sredinu (PEC) za levofloksacin, 5 mg/mL, kapi za oči je ispod dozvoljene granice od 0,01 mikrograma/L, a *LogKow* vrednost levofloksacina je ispod granice od 4,5. Veoma je mala verovatnoća da bi levofloksacin, 5 mg/mL, kapi za oči mogle predstavljati rizik za životnu sredinu, jer nema drugih očiglednih rizika od ovog leka i njegove aktivne supstance levofloksacina po životnu sredinu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum-hlorid,
Natrijum-hlorid,
Hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH),
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 28 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne držati u frižideru. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je plastična (LDPE) bočica sa LDPE kapaljkom koja je zatvorena sa belim polipropilenskim zatvaračem sa navojem i ima polietilenski bezbedonosni prsten plave boje.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 5 mL rastvora i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO UNIMED PHARMA S.R.O. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Španskih boraca 22 b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-03827-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 07.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.