

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1.ИМЕ НА ЛЕКОТ

LEVUNO 5mg/ ml, капки за око, раствор.

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден милилитар (1 ml) од капките за око, раствор, содржат 5.12 mg левофлоксацин хемихидрат еквивалентно на 5.0 mg левофлоксацин.

Теоретски, волуменот на една капка од растворот за око изнесува 0.05 ml, а количината на активна супстанција во овој волумен е 0.256 mg левофлоксацин хемихидрат еквивалентно на 0.250 mg левофлоксацин.

Експлицитен со познат ефект:

Еден милилитар од растворот содржи 0.05 mg бензалкониум хлорид.

За целата листа на помошни супстанции, Видете дел 6.1

3.ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за око, раствор.

Бистар воден раствор со зелено-жолтеникава боја. Изотоничен раствор со pH прилагодена на физиолошкиот pH опсег.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1.Терапевтски индикации

LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор се наменети за локален третман на надворешни бактериски инфекции на окото кај пациенти на возраст од ≥ 1 година кои се предизвикани од микроорганизми остеливи на левофлоксацин (видете дел 4.4 и 5.1).

Лекот LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор е индициран за употреба кај возрасни пациенти, деца на возраст од ≥ 1 година до 12 години и адолесценти на возраст од 12-18 години.

При употреба треба да се земат во предвид официјалните препораки за соодветна употреба на антибиотици.

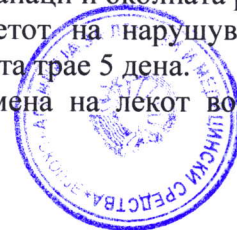
4.2 Дозирање и начин на употреба

Кај сите пациенти лекот се аплицира во будна состојба и тоа, во текот на првите два дена треба да се аплицираат една до две капки во зафатеното око (очи) на секои два часа до 8 пати во денот, а потоа за време на периодот од ден 3 до ден 5, лекот се аплицира до четири пати на ден.

Со цел да се избегне контаминација на врвот од капалката и растворот, треба да се внимава капалката да не дојде во контакт со очните капаци и околната регија.

Времетраењето на третманот зависи од интензитетот на нарушувањето и од клиничкиот тек на инфекцијата. Вообичаено терапијата трае 5 дена.

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од примена на лекот во третман на корнеален улцер и офталмиа неонатум.



Во отсуство на податоци за безбедност и ефикасност, LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор не се препорачува за употреба кај деца на возраст под една година.

Педијатриски пациенти

Дозирањето на LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор е исто кај возрасни пациенти и деца на возраст ≥ 1 година.

Докажана е безбедноста и ефикасноста од примена на левофлоксацин 5 mg/ml кај деца на возраст ≥ 1 година.

Сеуште не е утврдена безбедноста и ефикасноста од примена на LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор кај деца на возраст под една година.

Употреба кај постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата.

Начин на апликација

Во око.

4.3 Контраиндикации

Лекот не смее да се применува во следните ситуации:

Позната пречувствителност на активната супстанција-левофлоксацин, други кинолони или на некоја од помошните супстанции на лекот наведени во дел 6.1, на пример на бензалкониум хлорид.

LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор не смее да се употребува за време на бременост и доење.

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор не смее да се инјектира суб-коњуктивално. Растворот не треба директно да се нанесува во предната комора од окото.

Употребата на системски флуорокинолони е асоцирана со појава на реакции на преосетливост, дури и по примена на една доза. Доколку се јави алергиска реакција на левофлоксацин, третманот треба да се прекине.

Како и со останатите анти-инфективни лекови, пролонгираната употреба може да резултира со прекумерено размножување на неосетливи микроорганизми, вклучително фунги. Доколку дојде до влошување на инфекцијата или во прифатлив период не дојде до подобрување на клиничката состојба треба да се прекине со примена на лекот и да се воведе алтернативна терапија.

Секогаш кога клиничарот ќе донесе проценка, на пациентот треба да му се направи преглед со апаратура за зголемување, како на пример биомикроскопија со слит лампа и доколку е потребно, боење со флуоресцеин.

Пациентите со надворешна бактериска окуларна инфекција не треба да носат контактни леќи. LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор содржи бензалкониум хлорид кој може да предизвика иритација на окото.



Педијатриска популација на пациенти

Мерките за предупредувања и претпазливост при употреба се исти за возрасни пациенти и деца на возраст од ≥ 1 година.

Педијатриска популација на пациенти

Не се изведени студии за интеракции.

4.5.Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се изведени специфични студии за интеракции со LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор. Земајќи во предвид дека максималните плазматски концентрации на левофлорксацин по окуларна апликација се за најмалку 1000 пати пониски од концентрациите забележани по примена на вообичаените орални дози, мала е веројатноста интеракциите наведени за системска употреба да имаат клиничка релевантност при примена на левофлорксацин 5 mg/ml капки за око. Доколку истовремено се користат други локални лекови за окуларна апликација треба да се почека да помине временски интервал од најмалку 15 минути помеѓу апликација на различните лекови.

Педијатриска популација на пациенти

Не се изведени студии за интеракции.

4.6.Бременост и лактација

LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор е контраиндициран за употреба за време на бременост и доење бидејќи за време на студиите изведени кај животни е докажано дека инхибиторите на гиразата доведуваат до нарушувања во растот на носечките зглобови. До сега, не се познати плазматските концентрации кои се достигнуваат по апликација во инфицираното око.

Бременост

Нема соодветни податоци од примена на левофлорксацин кај бремени жени. Анималните студии не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓе.

LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор може да се применува за време на бременост само ако потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за плодот.

Доење

Левофлорксацин се излачува во млекото кај луѓе. И покрај тоа, при примена на терапевтски дози, не се очекува појава на ефекти кај доенчето. LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор може да се применува за време на доење само ако потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за доенчето.

Фертилитет

Левофлорксацин не довел до нарушување на плодноста кај стаорци по изложување на концентрации значајно повисоки од максималната изложеност кај луѓе по окуларна апликација (видете дел 5.3).



4.7.Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Левофлоксацин минимално влијае врз способноста за возење и управување со машини. Доколку се јават било какви минливи несакани ефекти врз видот, пациентот треба да се советува да почека и се додека овие ефекти не се повлечат да не вози или управува со машини.

4.8.Несакани ефекти

Кај околу 10% од пациентите може да се очекува појава на несакани ефекти. Овие несакани дејства обично се со слаб до умерен интензитет и се транзиторни и ограничени само на окото.

Овој медицински производ содржи бензалкониум хлорид и може да се јави контактен екзем и/или иритација како последица на активната супстанција или на овој конзерванс.

За време на клиничките студии и по пуштање на лекот во промет како сигурно, веројатно или можно поврзани со употребата на левофлоксацин 5 mg/ml капки за око беа регистрирани следните несакани дејства .

Нарушувања на имуниот систем

Ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): Екстра-окуларни алергиски реакции, вклучително кожен исип.

Многу ретки ($< 1/10,000$), непозната фреквенција на јавување (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци):

Анафилакса.

Нарушувања на нервниот систем

Повремено ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): Главоболка.

Нарушувања на окото

Често ($\geq 1/100$, $< 1/10$): печење во окото, намален вид, слузав исцедок.

Повремено ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$):

Слепување на очните капаци, хемоза, коњуктивална папиларна реакција, оток на капациите, нелагодност во окото, јадеж во окото, чешање на окото, болка во окото, коњуктивална инјекција, коњуктивални фоликули, сувост на окото, еритем на капациите и фотофобија.

За време на клиничките студии не била забележана појава на преципитати во корнеата.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Повремено ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): Ринитис

Многу ретко ($< 1/10,000$), непозната фреквенција на јавување (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци):

Едем на ларинкс.

Педијатриска популација

Фреквенцијата, типот и интензитетот на несаканите дејства кај деца се очекува да се слични како кај возрасни пациенти.

Пријавување на суспектните несакани дејства



Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9.Предозирање

Вкупната количина на левофлоксацин во шишенцето со капки за око е премала за да предизвика појава на токсични ефекти при случаен перорален внес на лекот. Доколку се процени дека е потребно, пациентот може клинички да се следи и да се превземат супортивни мерки. Во случај на локално предозирање со LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор очите треба да се исплакнат со вода од славина, на собна температура.

Педијатриска популација

Мерките кои треба да се превземат при предозирање кај деца на возраст ≥ 1 година се исти како за возрасни пациенти.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Офталмолошки препарати, останати анти-инфективни агенси, синтетски антибиотици од класата на флуорокинолони.

АТЦ код: S01AE05

Левофлоксацин е L-изомер на рацематот офлоксацин. Антибактериската активност на офлоксацин е првенствено асоцирана со L-изомерот.

Механизам на дејство

Како и останатите флуорокинолони, левофлоксацин ги инхибира бактериските топоизомери тип II- ДНК гираза и топоизомеразата IV. Левофлоксацин првенствено делува врз ДНК гиразата кај Грам-негативните бактерии и врз топоизомеразата IV кај Грам-позитивните бактерии.

Механизам на резистенција

Бактериската резистенција на левофлоксацин примарно може да се развие преку два главни механизми: намалување на интра-бактериската концентрација на лекот или промени во таргетните ензими. Алтерациите на целните ензими на лекот настануваат како последица на мутации во хромозомските гени кои ја кодираат ДНК гиразата (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразата IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* кај *Staphylococcus aureus*). Резистенцијата пак која е асоцирана со ниска интра-бактериска концентрација на лекот настанува како резултат на промени во надворешните мембрански порини (OmpF) и последователно намалено навлегување на флуорокинолоните во бактерииската клетка (кај Грам негативни бактерии) или како последица на ефлуксни пумпи.

Резистенција асоцирана со појава на ефлуксни пумпи е забележана кај пнеумококите (PmrA), стафилококите (NorA), анаеробните бактерии и Грам-негативните бактерии. Кај *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* регистрирана е резистенција кон кинолони посредувана преку плазмиди (одредена од *qnr* генот).



Вкрстена резистенција

Помеѓу флуорокинолоните може да се развие вкрстена резистенција. Поединечните мутации не мора да доведат до клиничка резистенција, но мултиплите мутации обично резултираат со клиничка резистенција кон сите лекови од класата на флуорокинолони.

Промените во порините од надворешната мембрана и ефлуксните системи може да имаат широка супстратна специфичност делувајќи врз неколку класи на антибиотици и доведувајќи до мултирезистентност.

Гранични вредности

Гранични вредности за МИК кои ги разграничуваат осетливите од умерено осетливите и умерено осетливите од отпорните микроорганизми според ЕУКАСТ (Европски комитет за тестирање на антимикробна осетливост) се:

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

Осетливи $\leq 1\text{mg/L}$, Отпорни $> 2\text{mg/L}$

Streptococcus pneumoniae: Осетливи $\leq 2\text{mg/L}$, Отпорни $> 2\text{mg/L}$

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: Осетливи $\leq 1\text{mg/L}$, Отпорни $> 1\text{mg/L}$

Сите останати бактерии: Осетливи $\leq 1\text{mg/L}$, Отпорни $> 2\text{mg/L}$

Антибактериски спектар

Преваленцата на резистенција кај одредени специеси може да варира во различните географски делови и временски периоди. Заради тоа, се препорачува да се собираат податоци за резистенцијата на локалните одбрани специеси, посебно при третман на серизони инфекции. Земајќи го ова во предвид, податоците кои се наведени подолу претставуваат само приближен патоказ за веројатноста дали еден микроорганизам е осетлив на левофлоксацин или не.

Во случаите каде што заради преваленцата на локална резистенција постои сомневање во ефикасноста на лекот за третман на некои видови на инфекции треба да се побара совет од специјалист.

Во табелата подолу се претставени само бактериските специеси кои често се асоцирани со појава на надворешни очуларни инфекции, како на пример коњуктивитис.

Анти-бактериски спектар – категории на осетливост и карактеристики на резистенција според ЕУКАСТ

Категорија I: Вообичаено осетливи микроорганизми	
Аеробни Грам-позитивни бактерии	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Viridans group of streptococci	
Аеробни Грам-негативни бактерии	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	



<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Изолати од околината)
Други микроорганизми	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(При третман на пациенти со коњуктивитис предизвикан од <i>Chlamydia</i> потребна е истовремена апликација на системски антибиотик)
Категорија II: Специеси кај кои може да се јави стекната резистенција кон левофлоксацин	
Аеробни Грам-позитивни бактерии	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Аеробни Грам-негативни бактерии	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Болнички изолати)

* MSSA = Метицилин осетливи соеви на *Staphylococcus aureus*

** MRSA = Метицилин резистентни соеви на *Staphylococcus aureus*

Податоците за резистенција претставени во табелата се засновани на резултатите од мултицентрична студија на следење (Офталмолошка студија) на преваленцата на резистенција меѓу бактериските изолати добиени од пациенти со инфекција на окото во Германија, во периодот од Јуни-Ноември, 2004.

Микроорганизмите биле класифицирани како осетливи на левофлоксацин врз основа на осетливоста ин витро и постигнатите плазматски концентрации по системска употреба. При локален третман се постигнуваат повисоки максимални вредности од оние во плазмата. И покрај тоа, не е познато дали и како кинетиката на лекот по локална апликација во окото може да ја модифицира антибактериската активност на левофлоксацин.

Педијатриска популација

Фармакодинамиските податоци се исти кај возрасни пациенти и кај деца на возраст ≥ 1 година.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

По капнување во окото левофлоксацин солидно се одржува во солзниот филм.

Во студија изведена кај здрави доброволци, средните концентрации на левофлоксацин во солзниот филм измерени 4 и 6 часа по локална апликација изнесувале 17.0 и 6.6 $\mu\text{g/mL}$, соодветно. Пет од шест испитаници имале концентрации од $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, четири часа по апликација на лекот.

Биле мерени плазматските концентрации на левофлоксацин кај 15 здрави, возрасни доброволци во различни временски точки за време на 15-дневна терапија со левофлоксацин 5 mg/ml капки за око, раствор. Еден час по дозирањето, средната концентрација на левофлоксацин во плазмата се движела во опсег од 0.86 ng/mL во Ден 1 до 2.05 ng/mL во Ден 15. Највисока максимална концентрација на левофлоксацин од 2.25 ng/mL била измерена на четвртиот ден (Ден 4) по дводневно дозирање на секои два часа до вкупно 8 дози/ден.

Максималната концентрација на левофлоксацин се зголемила од 0.94 ng/mL во Ден 1 до 2.15 ng/mL во Ден 15, што е за над 1000 пати пониско од концентрациите регистрирани по стандардното перорално дозирање на левофлоксацин.



До сега, нема податоци за плазматските концентрации на левофлоксацин кои се достигнуваат по примена во инфицираното око.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

По апликација на LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор, претклинички ефекти биле регистрирани само при експозиција значително повисока од максималната изложеноста кај луѓе, што укажува на мала клиничка сигнификантност.

За време на анималните студии било утврдено дека инхибиторите на гираза доведуваат до нарушувања во растот на носечките зглобови.

Како и останатите лекови од класата на флуорокинолони, левофлоксацин манифестира ефекти врз рскавицата (појава на пликови и порозитети) по орална апликација на високи дози кај стаорци и кучиња.

Во одсуство на специфични студии, не може да се отстрани катарактогениот потенцијал на лекот. Врз основа на достапните податоци од студии изведени кај животни не може да се исклучи ризикот од појава на нарушувања на видот.

Репродуктивна токсичност:

По перорална апликација на дози до 810 mg/kg/ден левофлоксацин не манифестира тератогени ефекти кај стаорци. Бидејќи левофлоксацин целосно се ресорбира кинетиката на лекот е линеарна. По еднакратна и повеќекратна перорална апликација на лекот не биле регистрирани разлики во фармакокинетските параметри. По апликација на дози од 810 mg/kg/ден кај стаорци системската изложеност била за околу 50000 пати повисока од изложеноста кај луѓе по внес на 2 капки од левофлоксацин 5 mg/ml капки за око, раствор во двете очи. Кај стаорците, највисоката доза довела до зголемен фетален морталитет и одложено созревање на плодот заради токсичноста на лекот врз мајката. Не било регистрирано тератогено дејство на лекот ни при перорална апликација на дози до 50 mg/kg/ден или интравенска апликација на дози до 25 mg/kg/ден кај зајаци. Левофлоксацин не предизвикал намалување на плодноста кај стаорци по орална апликација на дози до 360 mg/kg/ден што резултирало со плазматски концентрации за околу 16000 пати повисоки од концентрациите постигнати по апликација на 8 окуларни дози кај луѓе.

Генотоксичност:

Левофлоксацин не довел до појава на генетски мутации кај бактериски клетки или клетки на цицачи, но апликацијата на дози $\geq 100 \mu\text{g/mL}$ во ин витро услови предизвикала хромозомски аберации кај белодробни клетки на кинески хрчки во одсуство на метаболна активација.

Податоците од тестовите изведени *ин vivo* не укажуваат на генотоксичен потенцијал на лекот.

Фототоксичен потенцијал:

Податоците од студиите изведени кај мишки укажуваат дека левофлоксацин има фототоксично дејство само по перорална и интравенска апликација на многу високи дози од лекот. По апликација на 3% раствор на левофлоксацин (за во око) врз избричена кожа на гвинејски прасиња не бил регистриран кутан фотосензитивен ниту фототоксичен потенцијал. Во испитувањата за



фотомутагеност левофлоксацин немал генотоксичен потенцијал а во испитувањата за фотоканцерогеност го редуцирал туморскиот развој.

Канцероген потенцијал:

При долготрајните испитувања на канцерогеност кај стаорци, податоците од двегодишната студија изведена со апликација на дози до 100 mg/kg /ден не укажуваат на канцероген или тумороген потенцијал на лекот.

Проценка на ризикот за околината (англ. Environmental Risk Assessment -ERA)

Пресметаната предвидена концентрација во околината на (англ. Predicted environmental concentration –PEC Surfacewater) за левофлоксацин 5 mg/ml капки за око, раствор е под лимитот од 0.01 µg/l и LogKow-вредноста за левофлоксацин е под лимитот од 4.5.

Не е веројатно лекот LEVUNO 5 mg/ml капки за око, раствор да претставува ризик за околината и нема видлива причина за загриженост во однос на ова прашање при употреба на лекот (неговата активна и помошни супстанции).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Екципиенси

- бензалкониум хлорид (0.05 mg во 1 ml капки за око, раствор),
- натриум хлорид,
- раствор на натриум хидроксид или хлороводорода киселина,
- вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на употреба

3 години.

Рок на употреба по првото отварање: 28 дена.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

Шишенцето со раствор треба да се чува цврсто затворено.

6.5 Пакување

LDPE (полиетилен со ниска густина) шишенце од 5 ml опремено со LDPE капалка и HDPE (полиетилен со висока густина) или HDPE/ LDPE капаче кое содржи 5 ml раствор.

Достапни се пакувања со едно шишенце од 5 ml..

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Нема посебни препораки.

Неупотребената количина од лекот и отпадниот материјал треба да се отстрани во согласност со локалните препораки.



7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛВОГЕН ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Гевелија

Ул.Борис Кидрич бб

1480 Гевгелија

Република Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2017

