

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levofloxacin Olikla 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg levofloxacinu ve formě 5,12 mg hemihydrátu levofloxacinu.
Průměrná velikost kapky přípravku Levofloxacin Olikla je přibližně 0,033 ml.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml očních kapek, roztoku obsahuje 0,05 mg benzalkonium-chloridu a průměrná kapka obsahuje přibližně 0,002 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý světle žlutý až světle zelenožlutý roztok prakticky bez viditelných částic.

Izotonický roztok upravený na fyziologické rozmezí hodnot pH.

pH: 6,0–6,8

Osmolalita: 270–300 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Levofloxacin Olikla je určen k lokální léčbě zevních očních bakteriálních infekcí u pacientů ve věku ≥ 1 rok, které jsou způsobeny mikroorganismy citlivými na levofloxacin (viz rovněž body 4.4 a 5.1).

Je nutno dbát oficiálních doporučení týkajících se správného používání antibakteriálních látek.

Přípravek Levofloxacin Olikla je indikován u dospělých, dětí ve věku ≥ 1 rok až 12 let a dospívajících ve věku 12 až 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

První dva dny všichni pacienti instilují jednu až dvě kapky do postiženého oka (očí) každé dvě hodiny, maximálně 8krát denně za bdělého stavu. Třetí až pátý den se aplikuje jedna až dvě kapky 4krát denně.

Pokud jsou současně podávány další lokální oční léky, musí být aplikovány s nejméně 15minutovým odstupem.

Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a roztoku, nesmí hrot kapátka při aplikaci přijít do kontaktu s očním víčkem nebo jeho okolím.

Délka léčby závisí na závažnosti potíží a na klinickém a bakteriologickém průběhu infekce. Obvyklá doba léčby je 5 dnů.

Bezpečnost a účinnost léčby rohovkového vředu a onemocnění ophthalmia neonatorum nebyly stanoveny.

Levofloxacin Olikla se nedoporučuje používat u dětí mladších 1 roku z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Použití u starších osob

Úprava dávkování není nutná.

Pediatrická populace

Dávkování je stejné u dospělých i dětí a dospívajících ve věku ≥ 1 rok.

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí a dospívajících ve věku ≥ 1 rok byly stanoveny.

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 1 roku nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Oční podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku levofloxacin, na jiné chinolony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, např. benzalkonium-chlorid.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Levofloxacin Olikla nesmí být aplikován subkonjunktiválně. Roztok nemá být aplikován přímo do přední oční komory.

Stejně jako u jiných antiinfektiv může dlouhodobé podávání vést k přemnožení necitlivých mikroorganismů, včetně plísní. Dojde-li ke zhoršení infekce nebo pokud během přiměřené doby není zaznamenáno klinické zlepšení, je třeba přerušit podávání a zahájit jinou odpovídající léčbu. Kdykoli to vyžaduje klinické posouzení, má být pacient vyšetřen pomocí zvětšovacích metod, jako je biomikroskopické vyšetření šterbinovou lampou a případně barvení fluoresceinem.

Systémové podání fluorochinolonů bývá spojeno s hypersenzitivní reakcí nastupující dokonce po podání jediné dávky. Pokud se vyskytne alergická reakce na levofloxacin, je třeba přerušit léčbu.

Při systémové aplikaci fluorochinolonů, včetně levofloxacinu, může dojít k zánětu a ruptuře šlachy, zejména u starších pacientů a pacientů souběžně léčených kortikosteroidy. Proto je třeba postupovat s opatrností a léčbu přípravkem Levofloxacin Olikla ukončit při první známce tendinitidy (viz bod 4.8).

Levofloxacin Olikla obsahuje jako konzervační látku benzalkonium-chlorid.

Kontaktní čočky je třeba před aplikací vyjmout a znovu se smí nasadit až po 15 minutách.

O benzalkonium-chloridu je známo, že zabarvuje měkké kontaktní čočky.

Pacienti se zevní bakteriální oční infekcí nemají používat kontaktní čočky.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů s syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Pediatrická populace

Zvláštní upozornění a opatření pro použití jsou stejná pro dospělé i pro pediatrickou populaci ve věku ≥ 1 rok.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny specifické studie lékových interakcí s levofloxacinem o koncentraci 5 mg/ml ve formě očních kapek.

Vzhledem k tomu, že maximální plazmatické koncentrace levofloxacinu po očním podání jsou nejméně 1000krát nižší než ty, které byly uváděny po standardních perorálních dávkách, není pravděpodobné, že by interakce uvedené pro systémové použití byly klinicky relevantní při použití přípravku Levofloxacin Olikla.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání levofloxacinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Oční kapky Levofloxacin Olikla mají být používány během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Levofloxacin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Při podávání terapeutických dávek se však neočekávají žádné účinky na kojené dítě. Oční kapky Levofloxacin Olikla mají být používány v období kojení pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jakékoli potenciální riziko pro kojence.

Fertilita

Levofloxacin nezpůsobil žádnou poruchu fertility u potkanů při expozicích, které výrazně překročily maximální expozici u člověka po očním podání (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Oční kapky Levofloxacin Olikla mají malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pokud se vyskytnou jakékoli přechodné účinky na vidění, pacient má být poučen, aby s řízením nebo obsluhou strojů počkal, dokud tyto příznaky nevyjmizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Přibližně u 10 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků. Reakce jsou obvykle hodnoceny jako mírné nebo středně závažné, jsou přechodné a obvykle se omezují na oko.

Přípravek obsahuje benzalkonium-chlorid a po jeho aplikaci se může vyskytnout kontaktní ekzém a/nebo podráždění způsobené léčivou látkou nebo touto konzervační látkou.

Níže uvedené nežádoucí účinky, které byly posouzeny jako jisté, pravděpodobně nebo možná se vztahující k léčbě, byly hlášeny během klinických studií a postmarketingové zkušenosti s očními kapkami s obsahem levofloxacinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií a po uvedení na trh a jsou klasifikovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Extraokulární alergické reakce, včetně kožní vyrážky
	Velmi vzácné	Anafylaxe
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	Časté	Pálení oka, zhoršené vidění a mukózní proužky
	Méně časté	Slepování očních víček, chemóza, konjunktivální papilární reakce, edém očních víček, oční diskomfort, svědění očí, bolest očí, injekce spojivek, spojivkové folikuly, suché oči, erytém očních víček a fotofobie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Rinitida
	Velmi vzácné	Laryngeální edém

V klinických studiích nebyly pozorovány precipitáty na rohovce.

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány při systémovém použití léčivé látky (levofloxacinu) a které se mohou případně vyskytnout také u přípravku Levofloxacin Olikla:

U pacientů léčených systémově podávanými fluorochinolony byly hlášeny ruptury šlach ramene, ruky, Achillovy šlachy a dalších šlach, které si vynutily chirurgickou léčbu nebo vedly k dlouhodobější invaliditě. Studie a postmarketingové zkušenosti se systémově podávanými chinolony ukazují, že riziko takovýchto ruptur může být zvýšené u pacientů léčených kortikosteroidy, zvláště u geriatrických pacientů, a u šlach vystavených vysokému napětí, včetně Achillovy šlachy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u pediatrické populace se očekávají stejné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Celkové množství levofloxacinu v lahvičce očních kapek je příliš malé na to, aby mohlo mít toxické účinky po náhodném perorálním požití. Pokud je to vhodné, může být takový pacient klinicky sledován a mohou být přijata podpůrná opatření. Po lokálním předávkování přípravkem Levofloxacin Olikla má být oko vypláchnuto čistou vodou (z vodovodu) o pokojové teplotě.

Pediatrická populace

Opatření při léčbě předávkování jsou stejná u dospělých i u pediatrické populace ve věku ≥ 1 rok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiinfektiva, fluorochinolony, ATC kód: S01AE05

Levofloxacin je L-izomer racemické látky ofloxacinu. Antibakteriální aktivita ofloxacinu záleží zejména na jeho L-izomeru.

Mechanismus účinku

Levofloxacin je fluorochinolonový antibakteriální přípravek, který inhibuje bakteriální topoizomerázy typu II – DNA gyrázu a topoizomerázu IV. Levofloxacin přednostně účinkuje na DNA gyrázu u gramnegativních bakterií a na topoizomerázu IV u grampozitivních bakterií.

Mechanismy rezistence

Bakteriální rezistence na levofloxacin se může vyvíjet především dvěma hlavními mechanismy, a to poklesem intrabakteriální koncentrace léku nebo změnou enzymů, proti nimž jsou léky cíleny. Změna cílových struktur vzniká na základě mutací chromozomálních genů kódujících DNA gyrázu (*gyrA* a *gyrB*) a topoizomerázu IV (*parC* a *parE*; *grlA* a *grlB* u bakterie *Staphylococcus aureus*). K rezistenci vyplývající z nízké intrabakteriální koncentrace léčiv dochází buď v důsledku změn vnějších membránových porinů (OmpF), které vedou k redukci průniku fluorochinolonů do gramnegativních bakterií, nebo působením efluxních pump. Rezistence zprostředkovaná efluxními pumpami byla popsána u pneumokoků (PmrA), stafylokoků (NorA), anaerobů a gramnegativních bakterií. Plazmidem zprostředkovaná rezistence na chinolony (determinovaná genem *qnr*) byla navíc zaznamenána u bakterií *Klebsiella pneumoniae* a *E.coli*.

Zkřížená rezistence

Mezi fluorochinolony se může vyskytnout zkřížená rezistence. Jednotlivé mutace nemusejí vést ke klinické rezistenci, ale větší množství mutací obvykle vede ke klinické rezistenci na všechna léčiva ze skupiny fluorochinolonů. Změněné poriny na vnější membráně a efluxní systémy mohou mít širokou substrátovou specifitu pro několik skupin antibiotik, což může vést k multirezistenci.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC odlišují citlivé organismy od mírně citlivých organismů a mírně citlivé organismy od rezistentních organismů podle hraničních hodnot Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) následovně:

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

citlivé ≤ 1 mg/l, rezistentní > 2 mg/l

Streptococcus pneumoniae: citlivé ≤ 2 mg/l, rezistentní > 2 mg/l

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: citlivé ≤ 1 mg/l, rezistentní > 1 mg/l

Všechny ostatní patogeny: citlivé ≤ 1 mg/l, rezistentní > 2 mg/l

Antibakteriální spektrum

U konkrétních mikroorganismů se prevalence získané rezistence může měnit podle geografické lokalizace a v čase, a proto jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Uvedené informace proto slouží pouze jako orientační vodítko pro posouzení

pravděpodobnosti, zda mikroorganismy jsou, či nejsou na levofloxacin citlivé. Pokud je lokální prevalence rezistence natolik vysoká, že je vhodnost daného léku minimálně u některých typů infekcí sporná, je třeba v případě potřeby vyhledat radu odborníka.

V následující tabulce jsou uvedeny pouze bakteriální druhy, které jsou běžně odpovědné za zevní oční infekce, jako je například konjunktivitida.

Antibakteriální spektrum – kategorie citlivosti a charakteristiky rezistence podle EUCAST

Kategorie I: Běžně citlivé druhy	
Aerobní grampozitivní mikroorganismy	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Viridující streptokoky	
Aerobní gramnegativní mikroorganismy	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Komunitní izoláty)
Jiné mikroorganismy	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(Léčba pacientů s chlamydiovou konjunktivitidou vyžaduje souběžnou systémovou antimikrobiální léčbu)
Kategorie II: Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém	
Aerobní grampozitivní mikroorganismy	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Aerobní gramnegativní mikroorganismy	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(nemocniční izoláty)

* MSSA = kmeny *Staphylococcus aureus* citlivé na meticilin

** MRSA = kmeny *Staphylococcus aureus* rezistentní na meticilin

Údaje o rezistenci uvedené v tabulce vycházejí z výsledků multicentrické sledovací studie (Ophthalmic Study) o prevalenci rezistence u bakteriálních izolátů získaných od pacientů s očními infekcemi v Německu v období od června do listopadu 2004.

Mikroorganismy jsou klasifikovány jako citlivé na levofloxacin na základě citlivosti *in vitro* a plazmatických koncentrací dosažených po systémové léčbě. Lokální terapie dosahuje vyšších maximálních koncentrací, než jaké jsou zjištěny v plazmě. Není však známo, zda a jak může kinetika léčiva po lokální aplikaci do oka modifikovat antibakteriální aktivitu levofloxacinu.

Pediatrická populace

Farmakodynamické vlastnosti jsou stejné u dospělých i u pediatrické populace ve věku ≥ 1 roku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po instilaci do oka se levofloxacin dobře udržuje v slzném filmu.

Ve studii se zdravými dobrovolníky byly průměrné koncentrace levofloxacinu v slzném filmu naměřené čtyři a šest hodin po lokálním podání 17,0 a 6,6 µg/ml. Pět ze šesti studovaných subjektů mělo po 4 hodinách od podání dávky koncentrace 2 µg/ml nebo vyšší. Čtyři ze šesti subjektů si tuto koncentraci udržely ještě 6 hodin po podání dávky.

Koncentrace levofloxacinu v plazmě byla měřena u 15 zdravých dospělých dobrovolníků v různých časových bodech během 15denní léčby levofloxacinem o koncentraci 5 mg/ml v lékové formě oční kapky, roztok. Průměrná koncentrace levofloxacinu v plazmě 1 hodinu po podání se pohybovala v rozmezí od 0,86 ng/ml 1. den do 2,05 ng/ml 15. den. Nejvyšší maximální koncentrace levofloxacinu 2,25 ng/ml byla naměřena 4. den po dvoudenním podávání každé 2 hodiny a celkové dávce 8 dávek denně. Maximální koncentrace levofloxacinu se zvýšily z 0,94 ng/ml 1. den na 2,15 ng/ml 15. den což je více než 1 000krát menší koncentrace, než byla zjištěna po standardním perorálním podání levofloxacinu.

Plazmatické koncentrace levofloxacinu po aplikaci do infikovaných očí doposud nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické účinky byly pozorovány pouze po expozicích výrazně převyšujících maximální expozici u člověka po instilaci očních kapek s obsahem levofloxacinu o koncentraci 5 mg/ml, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

V rámci studií na zvířatech se ukázalo, že inhibitory gyráz způsobují růstové poruchy nosných kloubů. Stejně jako ostatní fluorochinolony vykazoval levofloxacin po podání vysokých perorálních dávek účinky na chrupavku (tvorba puchýřů a dutin) u potkanů a psů.

Vzhledem k nedostatku specifických vyšetření nelze vyloučit kataraktogenní potenciál. Poruchy zraku u zvířat nelze na základě předložených údajů s jistotou vyloučit.

Reprodukční toxicita

Levofloxacin nebyl teratogenní u potkanů při perorálním dávkování do 810 mg/kg/den. Protože bylo prokázáno, že se levofloxacin kompletně absorbuje, je jeho kinetika lineární. Nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve farmakokinetických parametrech mezi jednorázovou dávkou a mnohočetnými dávkami

podanými perorálně. Systémová expozice u potkanů při dávce 810 mg/kg/den je přibližně 50 000krát vyšší než expozice dosažená u lidí po podání 2 kapek roztoku levofloxacinu o koncentraci 5 mg/ml do obou očí. U potkanů byla nejvyšší dávka, která způsobila zvýšenou fetální mortalitu a zpožděné dozrávání, shodná s maternální toxicitou. U králíků nebyl pozorován žádný teratogenní efekt, pokud jim byla podávána perorálně dávka do 50 mg/kg/den nebo když jim byla intravenózně podávána dávka do 25 mg/kg/den.

Levofloxacin nezhoršoval fertilitu potkanů při perorálních dávkách do 360 mg/kg/den, přičemž bylo dosaženo přibližně 16 000krát vyšších plazmatických koncentrací, než jakých bylo dosaženo po osmi podáních do oka u člověka.

Genotoxicita

Levofloxacin nepřivodil genové mutace u bakteriálních ani savčích buněk, ale vyvolal chromozomální aberace u plicních buněk křečička čínského (CHL) *in vitro* při dávce 100 µg/ml nebo vyšší při absenci metabolické aktivace. Testy *in vivo* neprokázaly žádný genotoxický potenciál.

Fototoxický potenciál

Studie u myši po perorálním i intravenózním podávání prokázaly fototoxickou aktivitu levofloxacinu pouze po aplikaci velmi vysokých dávek. Po aplikaci 3% očního roztoku levofloxacinu na oholenou kůži morčat nebyl prokázán kožní fotosenzibilizační potenciál ani kožní fotosenzibilizující potenciál.

Levofloxacin neprokázal genotoxický potenciál ve fotomutagenním testu a redukoval rozvoj nádorů ve fotokarcinogenním testu.

Karcinogenní potenciál

V dlouhodobé studii karcinogenity prováděné na potkanech neprojevil levofloxacin karcinogenní ani tumorogenní potenciál po dvouletém denním podávání dávky do 100 mg/kg/den v potravě.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Vypočtená predikovaná koncentrace v životním prostředí ($PEC_{\text{Povrchová voda}}$) pro levofloxacin ve formě očních kapek o koncentraci 5 mg/ml je nižší než akční limit 0,01 µg/l a LogKow-hodnota levofloxacinu je nižší než akční limit 4,5.

Je vysoce nepravděpodobné, že by roztok levofloxacinu o koncentraci 5 mg/ml ve formě oční kapky, roztok představoval riziko pro životní prostředí, protože u tohoto přípravku a jeho léčivé látky levofloxacinu nejsou zjevná žádná rizika pro životní prostředí.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření: 28 dní při uchovávání při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé plastové LDPE lahvičky o objemu 5 ml opatřené LDPE aplikátorem-kapátkem a uzavřené HDPE šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

Velikost balení: 1 lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 64/144/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 10. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 10. 2024