

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levodrop 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio, soluzione contiene 5,12 mg di levofloxacin emiidrato equivalenti a 5,0 mg di levofloxacin.

Per il volume teorico di una goccia, equivalente a 0,05 ml, la quantità di principio attivo è 0,256 mg di levofloxacin emiidrato, equivalenti a 0,250 mg di levofloxacin.

Eccipiente con effetto noto:

1 ml di collirio, soluzione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione acquosa limpida, di colore verde giallastro.

Soluzione isotonica regolata al valore di pH fisiologico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levodrop 5 mg/ml collirio è indicato per il trattamento topico delle infezioni oculari esterne di origine batterica nei pazienti di età superiore o uguale a 1 anno causate da microrganismi sensibili alla levofloxacin (vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1).

Levodrop 5 mg/ml è indicato negli adulti, nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni e negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni.

Si deve prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l'uso appropriato di agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per tutti i pazienti: instillare una o due gocce nell'occhio o negli occhi infetto/i, quando si è svegli, ogni due ore fino a 8 volte al giorno per i primi due giorni e, in seguito, quattro volte al giorno dal terzo al quinto giorno.

Se sono utilizzati simultaneamente differenti trattamenti topici oculari, è richiesto un intervallo di almeno 15 minuti tra le instillazioni.

Per prevenire la contaminazione del contagocce e della soluzione, il contagocce non deve venire in contatto con le ciglia o le parti circostanti.

La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia e dal decorso clinico e batteriologico dell'infezione. La durata normale del trattamento è di 5 giorni.

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia nel trattamento dell'ulcera corneale e nell'ophthalmia neonatorum.

L'uso di Levodrop 5 mg/ml non è consigliato nei bambini di età inferiore a 1 anno a causa della mancanza di dati a supporto della sicurezza e dell'efficacia.

Popolazione pediatrica

La posologia per gli adulti e per i bambini di età superiore o uguale a 1 anno è la stessa.

La sicurezza e l'efficacia di Levodrop 5 mg/ml nei bambini di età superiore o uguale a 1 anno sono state dimostrate.

La sicurezza e l'efficacia di Levodrop 5 mg/ml nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Uso negli anziani

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo levofloxacina, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, per esempio al benzalconio cloruro.

Levodrop 5 mg/ml collirio non deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Levodrop 5 mg/ml collirio non deve essere iniettato per via sub-congiuntivale. La soluzione non deve essere introdotta direttamente nella camera anteriore dell'occhio.

I fluorochinoloni sistemici sono stati associati a reazioni di ipersensibilità, anche a seguito di una singola dose. In caso di reazione allergica alla levofloxacina interrompere il trattamento.

Come per altri anti-infettivi, l'uso prolungato del prodotto può risultare in una crescita eccessiva di organismi non sensibili, tra cui organismi micotici. Se l'infezione peggiora, o non si riscontra un miglioramento clinico entro un periodo di tempo ragionevole, interrompere l'uso ed iniziare una terapia alternativa. A seconda del giudizio clinico, il paziente deve essere esaminato con l'aiuto di una visualizzazione ingrandita, ad esempio tramite biomicroscopia con lampada a fessura e, quando necessario, colorazione con fluoresceina.

Pazienti che presentano infezioni oculari esterne di origine batterica non devono portare le lenti a contatto.

Levodrop 5 mg/ml collirio contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego per gli adulti e per i bambini di età superiore o uguale a 1 anno sono le stesse.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati specifici studi d'interazione con Levodrop 5 mg/ml collirio.

Dato che le concentrazioni massime nel plasma di levofloxacina dopo somministrazione oculare sono almeno 1000 volte inferiori a quelle riportate dopo dosaggi orali standard, è improbabile che le interazioni riportate in seguito all'uso sistemico siano clinicamente

rilevanti quando si usa Levodrop 5 mg/ml collirio. Se sono utilizzati contemporaneamente diversi medicinali topici oculari, è richiesto un intervallo di almeno 15 minuti tra le instillazioni.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La somministrazione di Levodrop 5 mg/ml collirio durante la gravidanza e l'allattamento è controindicata poiché studi sugli animali hanno mostrato che gli inibitori delle girasi causano danni alle cartilagini articolari di organismi in accrescimento. Allo stato attuale non sono note le concentrazioni di levofloxacina raggiunte nel plasma a seguito di applicazione negli occhi infetti.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati che supportano l'uso della levofloxacina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non evidenziano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Levodrop 5 mg/ml collirio dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza solo se i benefici potenziali giustificano il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

La levofloxacina è escreta nel latte materno. Tuttavia non è possibile prevedere gli effetti sul lattante in caso di dosaggio terapeutico del prodotto. Levodrop 5 mg/ml collirio dovrebbe essere somministrato durante l'allattamento solo se i benefici potenziali giustificano il rischio potenziale per il lattante.

Fertilità

La levofloxacina non ha causato compromissione della fertilità nei ratti a livelli di esposizione notevolmente superiori rispetto all'esposizione massima nell'uomo dopo somministrazione oculare (vedere il paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Levodrop altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Nel caso in cui si presentino effetti transitori sulla vista, si consiglia al paziente di attendere la loro scomparsa prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel 10% circa dei pazienti si possono manifestare effetti indesiderati.

Le reazioni sono solitamente classificate come deboli o moderate, passeggero e generalmente limitate alla zona oculare.

Poiché il prodotto contiene benzalconio cloruro, l'eczema da contatto e/o l'irritazione possono essere dovute al principio attivo o a questo conservante.

I seguenti effetti indesiderati, stimati come certamente, probabilmente o possibilmente collegati al trattamento, sono emersi nel corso di sperimentazioni cliniche e di studi post-marketing con collirio a base di levofloxacina 5 mg/ml.

Disturbi del sistema immunitario

Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$): reazioni allergiche extra-oculari, incluso rash cutaneo.

Molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
anafilassi.

Patologie del sistema nervoso

Non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$): mal di testa.

Patologie dell'occhio

Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$): bruciore degli occhi, diminuzione della vista e produzione di filamenti mucosi.

Non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$): opacità palpebrale, chemosi, reazione papillare congiuntivale, edema palpebrale, disagio agli occhi, prurito agli occhi, dolore agli occhi, iniezione congiuntivale, follicoli congiuntivali, secchezza oculare, eritema palpebrale e fotofobia.

Negli studi clinici non sono stati osservati casi di precipitati corneali.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$): rinite.

Molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

edema laringeo.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere gli stessi osservati negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

La quantità totale di levofloxacina in un flacone di collirio è troppo piccola per indurre effetti tossici dopo ingestione accidentale. Se è ritenuto necessario, il paziente può essere osservato da un punto di vista clinico e possono essere intraprese misure di supporto. In seguito ad un sovradosaggio locale di Levodrop 5 mg/ml collirio, gli occhi possono essere lavati con acqua (di rubinetto) pulita a temperatura ambiente.

Popolazione pediatrica

In caso di sovradosaggio negli adulti e nei bambini di età superiore o uguale a 1 anno, le misure da adottare sono le stesse.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, altri antinfettivi, agente antibatterico sintetico della classe dei fluorochinoloni, codice ATC: S01AX19.

La levofloxacina è l'isomero L della sostanza medicinale racemica ofloxacina. L'attività antibatterica dell'ofloxacina risiede principalmente nell'isomero L.

Meccanismo d'azione

Come agente antibatterico della classe dei fluorochinoloni, la levofloxacinina inibisce gli enzimi batterici topoisomerasi di tipo II – DNA girasi e topoisomerasi IV. I target della levofloxacinina sono principalmente la DNA girasi nei batteri Gram-negativi e la topoisomerasi IV nei batteri Gram-positivi.

Meccanismi di resistenza

La resistenza batterica alla levofloxacinina può svilupparsi soprattutto attraverso due meccanismi principali: una riduzione della concentrazione intrabatterica del farmaco o alterazioni dei suoi enzimi target. Le alterazioni del sito target sono dovute a mutazioni nei geni cromosomiali codificanti la DNA girasi (*gyrA* e *gyrB*) e la topoisomerasi IV (*parC* e *parE*; *grlA* e *grlB* in *Staphylococcus aureus*). La resistenza dovuta ad una bassa concentrazione intrabatterica del farmaco può essere legata ad un'alterazione delle porine della membrana esterna (OmpF) con conseguente riduzione del passaggio dei fluorochinoloni all'interno dei batteri Gram-negativi, oppure alle pompe di efflusso. La resistenza mediata dalle pompe di efflusso è stata descritta in pneumococchi (PmrA), stafilococchi (NorA), anaerobi e batteri Gram-negativi. Infine, in *Klebsiella pneumoniae* ed in *E. coli* è stata descritta una resistenza ai chinoloni mediata dai plasmidi (determinata dal gene *qnr*).

Resistenza crociata

Può verificarsi resistenza crociata tra i fluorochinoloni. Singole mutazioni non devono, necessariamente, determinare resistenza clinica, mentre mutazioni multiple generalmente determinano resistenza clinica a tutti i farmaci appartenenti alla classe dei fluorochinoloni. Le porine alterate della membrana esterna ed i sistemi di efflusso possono avere un ampio spettro di substrati: pertanto, i loro target possono comprendere diverse classi di agenti antibatterici, con conseguente resistenza multipla.

Break-points

I break-point di MIC, che separano gli organismi sensibili da quelli mediamente sensibili e gli organismi mediamente sensibili dagli organismi resistenti, in accordo con i break-point di EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sono i seguenti:

Pseudomonas spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* A,B,C,G: sensibili ≤ 1 mg/l, resistenti > 2 mg/l

Streptococcus pneumoniae: sensibili ≤ 2 mg/l, resistenti > 2 mg/l

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: sensibili ≤ 1 mg/l, resistenti > 1 mg/l

Tutti gli altri patogeni: sensibili ≤ 1 mg/l, resistenti > 2 mg/l

Spettro antibatterico

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per alcune specie selezionate. Si consiglia di fare riferimento alle informazioni locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento di infezioni di grave entità. Le informazioni presentate offrono quindi solo una guida approssimativa sulla possibile sensibilità dei microrganismi alla levofloxacinina. Se necessario, ci si deve rivolgere agli esperti del settore se la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità del medicinale perlomeno in alcuni tipi di infezione.

Nella tabella seguente sono elencate solo le specie batteriche comunemente responsabili delle infezioni oculari esterne, come la congiuntivite.

Spettro antibatterico - categoria di sensibilità e caratteristiche di resistenza secondo EUCAST

Categoria I: Specie generalmente sensibili
Microrganismi aerobi gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptococchi del gruppo viridans

Microrganismi aerobi gram-negativi	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(isolati in comunità)
Altri microrganismi	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(il trattamento dei pazienti con congiuntivite da clamidie deve comprendere un trattamento antimicrobico sistemico concomitante)
Categoria II: Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema	
Microrganismi aerobi gram-positivi	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Microrganismi aerobi gram-negativi	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(isolati in ospedale)

* MSSA = Ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla meticillina

** MRSA = Ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina

I dati sulla resistenza riportati in tabella si basano sui risultati di uno studio multicentrico di sorveglianza (studio oftalmico) sulla prevalenza della resistenza negli isolati batterici ottenuti da pazienti con infezioni oculari in Germania, nel periodo giugno - novembre 2004.

In base alla loro sensibilità in vitro e alla concentrazione plasmatica raggiunta dopo terapia sistemica, gli organismi sono stati classificati come levofloxacina-sensibili. La terapia topica raggiunge picchi di concentrazione superiori a quanto trovato nel plasma. Comunque, non è noto se o come la cinetica del farmaco dopo trattamento topico a livello oculare può modificare l'attività antibatterica della levofloxacina.

Popolazione pediatrica

Negli adulti e nei bambini di età superiore o uguale a 1 anno le proprietà farmacodinamiche sono le stesse.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'instillazione oculare, la levofloxacina è ben mantenuta nel film lacrimale.

In uno studio su volontari sani, le concentrazioni medie di levofloxacina nel film lacrimale misurate quattro e sei ore dopo la somministrazione topica sono state rispettivamente 17,0 e 6,6 µg/ml. Cinque di sei soggetti studiati avevano una concentrazione di 2 µg/ml o superiore quattro ore dopo la somministrazione. Quattro di sei soggetti hanno mantenuto questa concentrazione per sei ore dopo la somministrazione.

La concentrazione di levofloxacina nel plasma è stata misurata in 15 volontari adulti sani in vari momenti durante un trattamento della durata di 15 giorni con collirio a base di levofloxacina 5 mg/ml. I livelli medi di concentrazione di levofloxacina nel plasma, un'ora dopo la somministrazione, variavano da 0,86 ng/ml (1° giorno) a 2,05 ng/ml (15° giorno). La concentrazione massima di levofloxacina pari a 2,25 ng/ml è stata riscontrata il 4° giorno, in seguito a due giorni di dosaggio ogni 2 ore per un totale di 8 dosi al giorno. Le concentrazioni massime di levofloxacina sono aumentate da 0,94 ng/ml (1° giorno) a 2,15 ng/ml (15° giorno), quindi più di 1000 volte inferiori a quelle riportate dopo dosaggi orali standard di levofloxacina.

Allo stato attuale non sono note le concentrazioni di levofloxacina raggiunte nel plasma a seguito di applicazione negli occhi infetti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Effetti preclinici sono stati osservati dopo instillazione di collirio a base di levofloxacina 5 mg/ml solo in seguito a trattamenti considerevolmente superiori alla massima esposizione per l'uomo, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

Studi sugli animali hanno mostrato che gli inibitori delle girasi causano danni alle cartilagini articolari di organismi in accrescimento.

Come altri fluorochinoloni, la levofloxacina ha mostrato effetti (formazione di bolle e cavità) sulle cartilagini dei ratti e dei cani in seguito ad elevati dosaggi orali.

Non può essere esclusa una potenziale catarattogenesi non avendo a disposizione evidenze specifiche.

Non possono essere esclusi con certezza disturbi visivi negli animali sulla base dei dati presenti.

Tossicità riproduttiva:

La levofloxacina in dosi orali fino a 810 mg/kg al giorno non è teratogenica nei ratti. Poiché è stato provato il completo assorbimento della levofloxacina, la cinetica è lineare. Non si notano differenze nei parametri farmacocinetici tra dosi singole e multiple somministrate per via orale. L'esposizione sistemica nei ratti con dosaggio di 810 mg/kg al giorno è approssimativamente 50.000 volte superiore a quella raggiunta negli esseri umani dopo dosaggi di 2 gocce di collirio a base di levofloxacina 5 mg/ml in entrambi gli occhi. Nei ratti la dose più alta ha causato un aumento della mortalità fetale e un ritardo nella maturazione coincidente con tossicità materna.

Non sono stati osservati effetti teratogenici in conigli a cui sono state somministrate dosi massime di 50 mg/kg al giorno per via orale o di 25 mg/kg al giorno per via endovenosa. La levofloxacina non ha causato disturbi nei ratti a cui sono state somministrate dosi massime per via orale di 360 mg/kg al giorno, il che significa una concentrazione plasmatica di 16.000 volte superiore a quella raggiunta dopo 8 instillazioni oculari negli esseri umani.

Genotossicità:

La levofloxacina non ha indotto mutazioni genetiche nelle cellule batteriche o dei mammiferi, ma ha provocato aberrazioni cromosomiche in vitro nelle cellule polmonari di criceto cinese (CHL) ad una dose pari o superiore a 100 µg/ml, in assenza di attivazione metabolica. I test in vivo non hanno mostrato alcun potenziale genotossico.

Potenziale fototossico:

Studi sui topi dopo somministrazione per via orale ed endovenosa hanno mostrato attività fototossica della levofloxacina solo a dosaggi molto elevati. Non è stato osservato alcun potenziale di fotosensibilizzazione cutanea né di fototossicità cutanea dopo applicazione di una soluzione oftalmica di levofloxacina al 3% sulla pelle rasata di cavie. La levofloxacina non ha mostrato alcun potenziale genotossico in un saggio fotomutagenico, mentre in uno studio di fotocarcinogenicità ha ridotto lo sviluppo tumorale.

Potenziale carcinogenico:

In uno studio carcinogenico a lungo termine sui ratti, la levofloxacina non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico o tumorigenico in seguito ad una somministrazione quotidiana nella dieta di 100 mg/kg al giorno per un periodo di 2 anni.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

La concentrazione ambientale prevista calcolata (PEC acqua di scarico) per Levodrop 5 mg/ml collirio è inferiore al limite di azione 0,01 µg/l e il valore di LogKow per la levofloxacina è inferiore al limite di azione 4.5.

È estremamente improbabile che Levodrop 5 mg/ml collirio possa rappresentare un rischio per l'ambiente poiché non vi è evidenza di alcuna problematica ambientale correlata al prodotto ed al suo principio attivo levofloxacina.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro (0,05 mg in 1 ml di collirio, soluzione),
Sodio cloruro,
Soluzione di idrossido di sodio o acido cloridrico,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Dopo la prima apertura del flacone: usare entro 28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.
Conservare il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone sterile da 5 ml in polietilene a bassa densità (LDPE) con un contagocce in LDPE e un tappo in polietilene ad alta densità (HDPE).

Confezione: 1 flacone da 5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFA INTES Industria Terapeutica Splendore S.r.l.
Via Fratelli Bandiera, 26 - 80026 Casoria (NA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042149017 "5 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone in LDPE da 5 ml con contagocce

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}
<[Completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/YYYY}>

Agenzia Italiana del Farmaco