

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levoftyal, 5 mg/mL, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL kropli do oczu, roztwór, zawiera 5,12 mg lewofloksacyny półwodnej, co odpowiada 5 mg lewofloksacyny.

Jedna kropla zawiera około 0,17 mg lewofloksacyny półwodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden mL kropli do oczu, roztwór zawiera 0,05 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty roztwór o barwie zielonkawo-żółtej, praktycznie niezawierający cząstek, o pH około 6,5 i osmolalności około 300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levoftyal jest wskazany do stosowania w miejscowym leczeniu powierzchniowych bakteryjnych zakażeń oczu, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na lewofloksacynę u pacjentów w wieku 1 roku i powyżej (patrz również punkty 4.4. i 5.1).

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Produkt leczniczy Levoftyal jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci w wieku 1 roku i powyżej oraz młodzieży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U wszystkich pacjentów należy podawać jedną lub dwie krople do zakażonego oka (oczu) co dwie godziny, maksymalnie 8 razy na dobę, z wyjątkiem godzin snu, przez pierwsze dwa dni, a następnie cztery razy na dobę od 3. do 5. dnia.

W przypadku jednoczesnego stosowania innych miejscowych leków do oczu konieczne jest zachowanie przynajmniej 15-minutowej przerwy pomiędzy zastosowaniem poszczególnych leków.

Aby uniknąć zanieczyszczenia końcówki zakraplacza i roztworu, nie należy dopuszczać do kontaktu końcówki z powiekami i obszarem wokół oka.

Czas trwania leczenia zależy od stopnia nasilenia choroby oraz bakteriologicznego i klinicznego przebiegu zakażenia. Zwykle czas trwania leczenia wynosi 5 dni.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w leczeniu owrzodzeń rogówki i zapalenia spojówek u noworodków.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Levoftyal u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 roku i starszych stosuje się takie same dawki produktu leczniczego.

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewofloksacyny 5 mg/mL w postaci kropli do oczu u dzieci w wieku 1 roku i starszych oraz u młodzieży.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lewofloksacyny 5 mg/mL w postaci kropli do oczu u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie do oka.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lewofloksacynę, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, np. benzalkoniowy chlorek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Levoftyal nie wolno wstrzykiwać podspojówkowo. Roztworu nie należy podawać bezpośrednio do przedniej komory oka.

Podczas podawania fluorochinolonów o działaniu ogólnoustrojowym obserwowano reakcje nadwrażliwości, nawet po podaniu pojedynczej dawki. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej na lewofloksacynę należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, długotrwałe stosowanie lewofloksacyny może spowodować nadmierne namnożenie drobnoustrojów opornych na leczenie, w tym także grzybów. W przypadku nasilenia zakażenia lub braku poprawy klinicznej w spodziewanym okresie należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć leczenie alternatywne. Zawsze, gdy jest to uzasadnione klinicznie, u pacjenta należy przeprowadzić odpowiednie badania z zastosowaniem metod powiększających, takich jak biomikroskopia z użyciem lampy szczelinowej oraz, jeśli to wskazane, barwienie fluoresceiną.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna mogą wystąpić w przypadku ogólnoustrojowego stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, szczególnie u starszych pacjentów oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy zachować ostrożność, a po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna - przerwać leczenie produktem leczniczym Levoftyal (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, u których stwierdzono bakteryjne zapalenie zewnętrznych części oka, nie powinni nosić soczewek kontaktowych.

Produkt leczniczy Levoftyal zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka. Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.

Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Dzieci i młodzież

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania są takie same w przypadku osób dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i starszych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z zastosowaniem produktu leczniczego Levoftyal. Ponieważ maksymalne stężenia lewofloksacyny w osoczu po podaniu do oka są co najmniej 1 000 razy mniejsze od stężeń obserwowanych po podaniu standardowych dawek doustnych, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania produktu leczniczego Levoftyal interakcje, które występują po podaniu ogólnym leku, były istotne klinicznie.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt leczniczy Levoftyal może być stosowany w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalna korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Lewofloksacyna przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, podczas stosowania produktu leczniczego Levoftyal w dawkach terapeutycznych nie przewiduje się jej wpływu na dziecko karmione piersią. Produkt leczniczy Levoftyal może być stosowany w okresie karmienia piersią jedynie wówczas, gdy potencjalna korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla karmionego piersią dziecka.

Płodność

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności u szczurów w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u ludzi po podaniu do oka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Levoftyal wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli występują przemijające zaburzenia widzenia, należy zalecić pacjentowi, aby przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn poczekał, aż odzyska pełną zdolność widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Szacuje się, że działania niepożądane występują u około 10% pacjentów. Działania te są zwykle łagodne lub umiarkowane, przemijające i zazwyczaj ograniczone do oka.

Ze względu na zawarty w produkcie leczniczym benzalkoniowy chlorek ewentualne wystąpienie kontaktowego zapalenia skóry i (lub) podrażnienia może być spowodowane substancją czynną lub tą substancją konserwującą.

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu lewofloksacyny 5 mg/mL krople do oczu obserwowano następujące działania niepożądane określone jako na pewno, prawdopodobnie lub możliwie związane ze stosowaniem produktu leczniczego.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): reakcje alergiczne niedotyczące oczu, w tym wysypka skórna.
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): anafilaksja.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): ból głowy.

Zaburzenia oka

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): pieczenie oka, pogorszenie widzenia i pasma wydzieliny śluzowej.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zmatowienie powiek, obrzęk spojówek, odczyn brodawkowy spojówek, obrzęk powiek, dyskomfort w oku, świąd oka, ból oka, przekrwienie spojówek, grudki spojówek, uczucie suchości oka, rumień powieki i światłowstręt.

W badaniach klinicznych nie obserwowano osadów na rogówce.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zapalenie błony śluzowej nosa.
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): obrzęk krtani.

Dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano podczas ogólnoustrojowego stosowania substancji czynnej (lewofloksacyna) i które, potencjalnie, mogą wystąpić również w przypadku podawania produktu leczniczego Levofityl:

U pacjentów otrzymujących fluorochinolony ogólnoustrojowo notowano przypadki zerwania ścięgna barku, ręki, ścięgna Achillesa lub innych ścięgien, co powodowało konieczność interwencji chirurgicznej lub długotrwałą niepełnosprawność. Badania i doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu chinolonów ogólnoustrojowych wskazują, że ryzyko zerwania ścięgna może być zwiększone u pacjentów leczonych kortykosteroidami, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i w przypadku znacznie obciążonych ścięgien, w tym ścięgna Achillesa (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Całkowita ilość lewofloksacyny w butelce jest za mała, aby wywołać działania toksyczne po przypadkowym spożyciu doustnym. W razie konieczności można prowadzić obserwację kliniczną pacjenta i podjąć leczenie podtrzymujące. Po miejscowym przedawkowaniu produktu leczniczego Levoftyal można przemyć oczy czystą wodą (z kranu) o temperaturze pokojowej.

Dzieci i młodzież

W przypadku przedawkowania zarówno u dorosłych, młodzieży, jak i dzieci w wieku 1 roku i powyżej stosuje się takie samo postępowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki stosowane w zakażeniach, fluorochinolony kod ATC: S01AE05

Lewofloksacyna to L-izomer ofloksacyny, która jest substancją racemiczną. Działanie przeciwbakteryjne ofloksacyna zawdzięcza głównie L-izomerowi.

Mechanizm działania

Lewofloksacyna jako przeciwbakteryjny lek fluorochinolowy, hamuje topoisomerazy bakteryjne typu II – gyrazę DNA i topoisomerazę IV. Lewofloksacyna działa głównie na gyrazę DNA bakterii Gram-ujemnych i topoisomerazę IV bakterii Gram-dodatnich.

Mechanizm powstawania oporności

Oporność bakterii na lewofloksacynę może rozwijać się przede wszystkim za pośrednictwem dwóch głównych mechanizmów: poprzez zmniejszenie stężenia leku w komórce bakterii lub zmiany w enzymach docelowych leku. Zmiany w docelowych miejscach wiązania leku wynikają z mutacji w genach kodujących gyrazę DNA (*gyrA* i *gyrB*) i topoisomerazę IV (*parC* i *parE*; *grlA* i *grlB* u *Staphylococcus aureus*). Oporność spowodowana małym stężeniem leku wewnątrz bakterii wynika ze zmian w obrębie poryn błony zewnętrznej (OmpF) prowadzących do zmniejszonego wnikania fluorochinolonów do bakterii Gram-ujemnych, lub zmiany w obrębie pomp elektrolitowych. Oporność związana z działaniem pomp została opisana dla pneumokoków (PmrA), gronkowców (NorA), bakterii beztlenowych i bakterii Gram-ujemnych. Opisano również oporność na chinolony związaną z plazmidami (determinowanymi przez gen *qnr*) u *Klebsiella pneumoniae* i *E. coli*.

Oporność krzyżowa

Pomiędzy fluorochinolonami może wystąpić oporność krzyżowa. Pojedyncze mutacje mogą nie powodować klinicznej oporności, ale mutacje wielokrotne zazwyczaj powodują oporność kliniczną na wszystkie leki z grupy fluorochinolonów. Zmiany w obrębie poryn błony zewnętrznej i systemów pomp elektrolitowych mogą mieć szeroką swoistość substratową, obejmując kilka grup leków przeciwbakteryjnych i prowadząc do oporności wielolekowej.

Wartości graniczne

Wartości MIC, odróżniające mikroorganizmy wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych określone przez EUCAST (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, wersja 11.0.2021-01-01) są następujące:

Patogen	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacterales</i>	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> ,	≤ 0,06 mg/L	> 0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,06 mg/L	> 0,06 mg/L
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
<i>Bacillus</i> spp. (za wyjątkiem <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Występowanie oporności nabytej może różnić się pod względem geograficznym i w czasie w zależności od wybranych szczepów, dlatego wskazane jest uzyskanie informacji dotyczących oporności szczepów lokalnych, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Z tego względu, przedstawione informacje podają jedynie ogólne wytyczne dotyczące prawdopodobieństwa wrażliwości bądź oporności mikroorganizmów na lewofloksacynę. W razie konieczności, jeśli lokalnie występująca oporność powoduje, że przydatność leku w co najmniej kilku rodzajach zakażeń staje się wątpliwa, należy skonsultować się ze specjalistą.

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie te szczepy bakteryjne, które wywołują powszechnie występujące zakażenia powierzchni oczu, takie jak zapalenie spojówek.

Zakres działania przeciwbakteryjnego – kategoria wrażliwości i charakterystyka oporności zgodnie z EUCAST

Kategoria I: Gatunki powszechnie wrażliwe	
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Paciorkowce z grupy <i>S. viridans</i>	
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(izolaty powszechnie występujące)
Inne drobnoustroje	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(leczenie pacjentów z chlamydowym zapaleniem spojówek wymaga jednoczesnego ogólnoustrojowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego)
Kategoria II: Gatunki, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta	
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(izolaty szpitalne)

- * MSSA = szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na metycylinę
- ** MRSA = szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę

Przedstawione w tabeli dane dotyczące oporności są oparte na wynikach wielośrodkowego badania obserwacyjnego (*Ophthalmic Study*) dotyczącego częstości występowania oporności wśród bakterii izolowanych od pacjentów z zakażeniami oczu w Niemczech, prowadzonego od czerwca do listopada 2004 r.

Mikroorganizmy sklasyfikowano jako wrażliwe na lewofloksacynę na podstawie ich wrażliwości *in vitro* oraz stężeń osoczowych osiąganych po leczeniu ogólnym. Leczenie miejscowe prowadzi do osiągnięcia stężeń maksymalnych większych od obserwowanych w osoczu. Jednakże, nie wiadomo, czy lub w jaki sposób kinetyka leku po podaniu miejscowym do oka może wpływać na aktywność przeciwbakteryjną lewofloksacyny.

Dzieci i młodzież

U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 roku i starszych właściwości farmakodynamiczne są takie same.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu do oka lewofloksacyna łatwo utrzymuje się w obrębie filmu łzowego.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników średnie stężenia lewofloksacyny w filmie łzowym, mierzone po upływie 4 i 6 godzin od podania miejscowego, wynosiły odpowiednio 17,0 i 6,6 µg/mL. Po upływie 4 godzin od podania u pięciu z sześciu badanych stwierdzono stężenia większe lub równe 2 µg/mL. U czterech z sześciu badanych stężenie to utrzymało się po 6 godzinach od podania produktu.

U 15 zdrowych, dorosłych ochotników oznaczono stężenie lewofloksacyny w osoczu w różnych punktach czasowych w trakcie 15-dniowego leczenia lewofloksacyną 5 mg/mL krople do oczu, roztwór. Średnie stężenie lewofloksacyny w osoczu po upływie 1 godziny od podania dawki wynosiło od 0,86 ng/mL w dniu 1. do 2,05 ng/mL w dniu 15. Największe maksymalne stężenie lewofloksacyny wynoszące 2,25 ng/mL stwierdzono w dniu 4. po 2 dniach stosowania produktu leczniczego co 2 godziny, czyli po zastosowaniu łącznie 8 dawek na dobę. Maksymalne stężenia lewofloksacyny wzrosły z 0,94 ng/mL w dniu 1. do 2,15 ng/mL w dniu 15., czyli były ponad 1000 razy mniejsze od występujących podczas stosowania standardowych dawek doustnych lewofloksacyny.

Stężenia lewofloksacyny w osoczu osiągane po podaniu do zakażonego oka nie są obecnie znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalne narażenie u ludzi, którym podawano lewofloksacynę 5 mg/mL, krople do oczu, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że inhibitory gyrazy powodują zaburzenia wzrostu stawów nośnych.

Podobnie, jak w przypadku innych fluorochinolonów, lewofloksacyna oddziaływała na chrząstki stawowe (powstawanie pęcherzyków i ubytków) u szczurów i psów po podaniu dużych dawek doustnych.

Ze względu na brak szczegółowych badań nie można wykluczyć ewentualnego działania mogącego prowadzić do wystąpienia zaćmy.

Na podstawie obecnie dostępnych danych nie jest możliwe wykluczenie z całą pewnością występowania zaburzeń widzenia u zwierząt.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

W badaniach na szczurach nie stwierdzono, aby lewofloksacyna stosowana doustnie w dawkach do 810 mg/kg mc./dobę miała działanie teratogenne. Ponieważ wykazano całkowite wchłanianie lewofloksacyny, jej kinetyka ma przebieg liniowy. Nie odnotowano różnic w parametrach farmakokinetycznych, gdy stosowano pojedyncze i wielokrotne dawki doustne. W wyniku ogólnego stosowania produktu leczniczego w dawce 810 mg/kg mc./dobę u szczurów osiągnięte jest stężenie około 50 000 razy większe niż uzyskane w przypadku stosowania u ludzi do obu oczu 2 kropli lewofloksacyny 5 mg/mL. U szczurów najwyższa dawka miała toksyczne działanie u samic, zwiększała umieralność płodów i opóźniała ich dojrzewanie. Nie stwierdzono działania teratogennego w przypadku podawania produktu leczniczego królikom w dawkach doustnych do 50 mg/kg mc./dobę lub w dawkach dożylnych do 25 mg/kg mc./dobę.

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności u szczurów, którym podawano dawki doustne wynoszące do 360 mg/kg mc./dobę, uzyskując stężenia w osoczu około 16 000 razy większe niż stężenia osiągnięte u człowieka po podaniu 8 dawek leku do oka.

Genotoksyczność:

Lewofloksacyna stosowana w badaniach *in vitro* w stężeniach 100 µg/mL lub większych nie powodowała mutacji genowych u bakterii ani w komórkach ssaków, jednak wywoływała aberracje chromosomów w komórkach płuc chomika chińskiego (CHL) przy jednoczesnym braku aktywacji metabolicznej. W badaniach *in vivo* nie wykazano działania genotoksycznego.

Działanie fototoksyczne:

Badania na myszach po podaniu doustnym i dożylnym wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie wyłącznie podczas stosowania bardzo dużych dawek. Po podaniu 3% roztworu lewofloksacyny do oczu na ogoloną skórę świnek morskich nie obserwowano reakcji skórnych o typie alergii na światło ani fototoksycznych. Lewofloksacyna nie wykazała działania genotoksycznego w teście fotomutagenności i ograniczała rozrost guza w badaniu fotorakotwórczości.

Rakotwórczość:

Podczas długoterminowego badania rakotwórczości przeprowadzonego na szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego lewofloksacyny stosowanej w dawce do 100 mg/kg mc./dobę przez 2 lata.

Ocena ryzyka dla środowiska

Obliczone przewidywane stężenie w środowisku (*PEC Surfacewater*) dla produktu leczniczego Levoftyal 5 mg/mL krople do oczu jest mniejsze od dopuszczalnego limitu 0,01 µg/L, a współczynnik LogKow lewofloksacyny jest niższy od dopuszczalnego limitu 4,5.

Istnieje znikome prawdopodobieństwo, że produkt leczniczy Levoftyal stanowi zagrożenie dla środowiska naturalnego, ponieważ z produktem leczniczym i zawartą w nim substancją czynną lewofloksacyną nie wiążą się żadne inne obawy dotyczące wpływu na środowisko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek

Sodu chlorek

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po pierwszym otwarciu butelki produkt można przechowywać maksymalnie przez 28 dni w temperaturze poniżej 25°C. Za inny okres i warunki przechowywania produktu w trakcie używania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała, nieprzezroczysta butelka z LDPE o pojemności 5 mL, z dołączonym przezroczystym kroplomierzem z LDPE, z białą polipropylenową zakrętką, zabezpieczoną niebieskim, polietylenowym pierścieniem gwarancyjnym, zapakowana w tekturowym pudełku.

1 butelka x 5 mL w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UNIMED PHARMA spol. s r.o.
Oriešková 11
82105 Bratislava
Republika Słowacka

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24081

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.06.2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**