

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xeflox 5 mg/ml colírio

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de colírio, solução, contém 5,12 mg de levofloxacina hemi-hidratada equivalente a 5 mg de levofloxacina.

Para um volume teórico de uma gota equivalente a 0,05ml, a quantidade de substância ativa é 0,256 mg de levofloxacina hemi-hidratada, equivalente a 0,25 mg de levofloxacina.

Excipiente com efeito conhecido:

Um ml de colírio, solução, contém 0,05 mg de cloreto de benzalcónio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução.

Solução aquosa límpida, de cor amarelo-esverdeado.

Solução isotónica ajustada ao intervalo de valores de pH fisiológico.

pH 6.0 a 7.0

Osmolaridade 240 a 325 mosmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xeflox está indicado para o tratamento tópico de infeções oculares externas bacterianas em doentes com idade igual ou superior a 1 ano provocadas por microrganismos sensíveis à levofloxacina (ver também secções 4.4 e 5.1).

Xeflox está indicado em adultos, crianças com idade igual ou superior a 1 ano e até 12 anos, e adolescentes com idade compreendida entre 12 e 18 anos.

É necessário ter em conta as normas orientadoras oficiais quanto à utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Para todos os doentes, instilar uma a duas gotas no(s) olho(s) afetado(s) de duas em duas horas até 8 vezes por dia, enquanto estiver acordado, durante os primeiros dois dias e seguidamente, do dia 3 ao dia 5, quatro vezes por dia.

Se estiverem a ser usados simultaneamente diferentes medicamentos oculares tópicos, é necessário pelo menos um intervalo de 15 minutos entre as aplicações. Para prevenir a contaminação da extremidade do conta-gotas e da solução, a extremidade do conta-gotas não deve entrar em contacto com as pálpebras nem com as zonas circundantes.

A duração do tratamento depende da gravidade da afeção e da evolução clínica e bacteriológica da infeção. A duração habitual do tratamento é de 5 dias.

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia no tratamento da úlcera córnea e da oftalmia do recém-nascido.

Xeflox não está recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 1 ano de idade, devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

População pediátrica

A posologia é a mesma recomendada em adultos e crianças com idade igual ou superior a 1 ano.

A segurança e a eficácia de Xeflox em crianças com idade igual ou superior a 1 ano foram estabelecidas.

A segurança e a eficácia de Xeflox em crianças com idade inferior a 1 ano não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Utilização nos idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose.

Modo de administração

Uso oftálmico.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa levofloxacina, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, como por exemplo, cloreto de benzalcónio.

Xeflox não deve ser administrado durante a gravidez e aleitamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Xeflox não deve ser injetado por via subconjuntival. A solução não deve ser introduzida diretamente na câmara anterior do globo ocular.

As fluoroquinolonas sistémicas têm sido associadas a reações de hipersensibilidade, mesmo após uma dose única. Se ocorrer uma reação alérgica à levofloxacina, suspender a utilização do medicamento.

Tal como acontece com outros anti-infecciosos, a utilização prolongada pode resultar no crescimento excessivo de organismos não-sensíveis, incluindo fungos. Se a infeção piorar, ou se não forem observadas melhorias clínicas num período considerado razoável, suspender a utilização e efetuar um tratamento alternativo. Sempre que a avaliação clínica o determine, o doente deve ser examinado com a

utilização de métodos de ampliação como, por exemplo, biomicroscopia de lâmpada de fenda e, quando apropriado, com utilização de testes de coloração com fluoresceína.

Os doentes com infeções oculares externas bacterianas não devem usar lentes de contacto.

Xeflox contém cloreto de benzalcónio, que pode causar irritação ocular.

Tendinite e rutura de tendões podem ocorrer com terapêutica por via sistémica com fluoroquinolona, incluindo a levofloxacina, particularmente em doentes idosos e aqueles tratados concomitantemente com corticosteróides. Por conseguinte, devem ser tomadas precauções e o tratamento com Xeflox deve ser descontinuado ao primeiro sinal de inflamação do tendão (ver secção 4.8).

População pediátrica

As advertências e precauções especiais de utilização são as mesmas para adultos e crianças com idade igual ou superior a 1 ano.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas com Xeflox. Uma vez que as concentrações plasmáticas máximas da levofloxacina após administração ocular são, pelo menos, 1000 vezes inferiores às referidas após as doses orais padrão, é improvável que as interações mencionadas para o uso sistémico tenham relevância clínica quando se utiliza Xeflox. Se forem utilizadas concomitantemente diferentes terapêuticas oculares tópicas, é necessário pelo menos um intervalo de 15 minutos entre as instilações.

População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A administração de Xeflox é contraindicada durante a gravidez e aleitamento uma vez que inibidores da girase têm demonstrado, em estudos em animais, causar alterações de crescimento das articulações para apoio da carga. Até à data, desconhece-se as concentrações plasmáticas de levofloxacina atingidas após aplicação nos olhos infetados.

Gravidez:

Não existem dados suficientes sobre a utilização de levofloxacina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para o ser humano.

Xeflox não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício claramente justifique o potencial risco para o feto.

Amamentação:

A levofloxacina é excretada no leite materno. Contudo, nas doses terapêuticas de levofloxacina não se prevêem quaisquer efeitos para o lactente. Xeflox só deve ser utilizado durante a amamentação se o potencial benefício justificar qualquer potencial risco para o bebé que está a ser amamentado.

Fertilidade

A levofloxacina não causou dano na fertilidade de ratos expostos a doses consideravelmente excessivas face à exposição humana máxima após administração ocular (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Xeflox sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Se se verificarem quaisquer efeitos passageiros sobre a visão, o doente deve ser aconselhado a aguardar até este efeito passar, antes de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

É de esperar que aproximadamente 10% dos doentes tenham reações adversas. Normalmente, as reações são ligeiras ou moderadas, passageiras e geralmente limitadas ao olho.

Como o medicamento contém cloreto de benzalcónio, o eczema de contacto e/ou irritação podem ser devidos ao componente ativo ou a este conservante.

Foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis avaliados como definitivamente, provavelmente ou possivelmente relacionados com o tratamento com Xeflox durante ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização.

Doenças do sistema imunitário

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1.000$): Reações alérgicas extra-oculares, incluindo erupção cutânea.

Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): Anafilaxia

Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Cefaleia.

Afeções oculares

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Queimadura ocular, diminuição da visão e filamento mucoso.

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Junção das pálpebras, quemose, reação papilar conjuntival, edema da pálpebra, desconforto ocular, prurido ocular, dor ocular, congestão conjuntiva, foliculos conjuntivais, secura ocular, eritema da pálpebra e fotofobia.

Nos estudos clínicos não foram observados precipitados córneos.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Rinite

Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): Edema laríngeo.

Rotura do ombro, da mão, do tendão de Aquiles ou de outros tendões que necessitaram de intervenção cirúrgica ou resultaram em incapacidade prolongada foram reportados em doentes que receberam fluoroquinolonas sistémicas. Estudos e experiência pós-comercialização com quinolonas sistémicas indicam que o risco dessas roturas pode estar aumentado em doentes que recebem corticosteróides,

especialmente em doentes geriátricos e em tendões sob elevada tensão, incluindo o tendão de Aquiles (ver secção 4.4).

População pediátrica

É de esperar que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam os mesmos que os verificados em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A quantidade total de levofloxacina existente num frasco de colírio é demasiado pequena para induzir efeitos tóxicos após uma ingestão oral acidental. Se for considerado necessário, o doente pode ser observado clinicamente e podem ser tomadas medidas de apoio. Após uma sobredosagem local com Levofloxacina 5 mg/ml colírio, os olhos podem ser lavados com água limpa (da torneira) à temperatura ambiente.

População pediátrica

As medidas a adotar em caso de sobredosagem são as mesmas em adultos e em crianças com idade igual ou superior 1 ano.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 15.1.1. Medicamentos usados em afeções oculares. Anti-infecciosos tópicos. Antibacterianos.

Código ATC: S01AE05

A levofloxacina é o L-isómero da substância medicamentosa racémica ofloxacina. A atividade antibacteriana da ofloxacina reside principalmente no L-isómero.

Modo de ação

Como agente antibacteriano da classe das fluoroquinolonas, a levofloxacina inibe as topoisomerases bacterianas tipo II - a DNA girase e a topoisomerase IV. A

levofloxacina atua preferencialmente na DNA girase em bactérias Gram-negativas e na topoisomerase IV em bactérias Gram-positivas.

Mecanismos de resistência

A resistência bacteriana à levofloxacina pode desenvolver-se principalmente devido a dois mecanismos principais, nomeadamente a diminuição da concentração intrabacteriana de um fármaco ou as alterações das enzimas alvo de um fármaco. A alteração do local alvo resulta de mutações a nível dos genes dos cromossomas que codificam a DNA girase (*gyrA* e *gyrB*) e a topoisomerase IV (*parC* e *parE*; *grlA* e *grlB* no *Staphylococcus aureus*). A resistência devida a uma concentração intrabacteriana baixa do fármaco resulta quer de purinas alteradas da membrana externa (*OmpF*) que levam à diminuição da entrada de fluoroquinolonas em bactérias Gram-negativas quer de bombas de efluxo. A resistência mediada pelo efluxo foi descrita em pneumococos (*PmrA*), em estafilococos (*NorA*), em bactérias anaeróbias e em bactérias Gram-negativas. Finalmente, a resistência às quinolonas mediada por plasmídeos (determinada pelo gene *qnr*) foi citada na *Klebsiella pneumoniae* e na *E. coli*.

Resistência cruzada

Pode ocorrer resistência cruzada entre fluoroquinolonas. Mutações isoladas podem não resultar em resistência clínica, mas mutações múltiplas causam geralmente resistência clínica a todos os fármacos da classe das fluoroquinolonas. As purinas alteradas da membrana externa e os sistemas de efluxo podem ter uma ampla especificidade para substratos, incidindo sobre várias classes de medicamentos antibacterianos e levando a multiresistência.

Break-points

As concentrações críticas de sensibilidade das concentrações mínimas inibitórias (CMI) que separam os microrganismos sensíveis dos que têm uma sensibilidade intermédia e os microrganismos com sensibilidade intermédia dos resistentes, de acordo com a concentração crítica da Comissão Europeia de Antibiogramas (EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) são as seguintes:

Pseudomonas spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* A,B,C,G: Sensível \leq 1 mg/l, resistente $>$ 2 mg/l

Streptococcus pneumoniae: Sensível \leq 2 mg/l, resistente $>$ 2 mg/l

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: Sensível \leq 1 mg/l, resistente $>$ 1 mg/l

Todos os outros agentes patogénicos: Sensível \leq 1 mg/l, resistente $>$ 2 mg/l

Espetro antibacteriano

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies seleccionadas, sendo desejável a obtenção de informações locais sobre a resistência, especialmente no tratamento de infeções graves. Por conseguinte, as informações apresentadas servem apenas de orientação aproximada sobre as probabilidades dos microrganismos serem sensíveis à levofloxacina ou não. Se necessário, deve obter-se o conselho de peritos quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do medicamento, em pelo menos alguns tipos de infeção, é duvidosa.

Apenas as espécies bacterianas que são normalmente responsáveis pelas infeções oculares externas, como a conjuntivite, são apresentadas na tabela seguinte:

Espectro antibacteriano – categorias de sensibilidade e características da resistência de acordo com a EUCAST

Categoria I: Espécies frequentemente sensíveis	
Microrganismos aeróbios Gram-positivos	
Staphylococcus aureus (MSSA)*	
Streptococcus pneumoniae	
Streptococcus pyogenes	
Estreptococos do grupo Viridans	
Microrganismos aeróbios Gram-negativos	
Escherichia coli	
Haemophilus influenzae	
Moraxella catarrhalis	
Pseudomonas aeruginosa	(Isolados obtidos em ambulatório)
Outros microrganismos	
Chlamydia trachomatis	(O tratamento de doentes com conjuntivite por Chlamydia requer tratamento antimicrobiano sistémico concomitante)
Categoria II: Espécies nas quais a resistência adquirida pode constituir problema	
Microrganismos aeróbios Gram-positivos	
Staphylococcus aureus (MRSA)**	
Staphylococcus epidermidis	
Microrganismos aeróbios Gram-negativos	
Pseudomonas aeruginosa	(isolados obtidos no hospital)

* MSSA= estirpes de Staphylococcus aureus sensíveis à meticilina

**MRSA= estirpes de Staphylococcus aureus resistentes à meticilina

Os dados de resistência apresentados na tabela baseiam-se nos resultados de um estudo multicêntrico de vigilância (Estudo Oftalmológico), sobre a prevalência de resistência em isolados bacterianos obtidos de doentes com infeções oculares, entre Junho e Novembro de 2004 na Alemanha.

Os organismos foram classificados como sensíveis à levofloxacina com base na sensibilidade in vitro e nas concentrações plasmáticas atingidas após tratamento sistémico. O tratamento tópico atinge picos de concentrações mais elevados do que os encontrados no plasma. Porém, não se sabe se ou como a cinética do medicamento após aplicação tópica no olho pode modificar a atividade antibacteriana da levofloxacina.

População pediátrica

As propriedades farmacodinâmicas são as mesmas em adultos e em crianças com idade igual ou superior a 1 ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após instilação ocular, a levofloxacin mantém-se na película lacrimal.

Num estudo com voluntários saudáveis, as concentrações médias de levofloxacin na película lacrimal medidas quatro e seis horas após a administração tópica foram de 17,0 e 6,6 µg/ml, respetivamente. Cinco dos seis indivíduos estudados, apresentavam concentrações iguais ou superiores a 2 µg/ml ao fim de 4 horas após a administração. Quatro dos seis indivíduos mantinham esta concentração ao fim de 6 horas após a administração.

A concentração de levofloxacin no plasma foi medida em 15 voluntários adultos saudáveis em diversos períodos de tempo durante um período de tratamento de 15 dias com Levofloxacin 5 mg/ml colírio, solução. A concentração média de levofloxacin no plasma 1 hora após a administração variou de 0,86 ng/ml no Dia 1 para 2,05 ng/ml no Dia 15. A concentração máxima mais elevada de levofloxacin, 2,25 ng/ml, foi medida no Dia 4 após 2 dias de administração de 2 em 2 horas durante um total de 8 doses por dia. As concentrações máximas de levofloxacin aumentaram de 0,94 ng/ml no Dia 1 para 2,15 ng/ml no Dia 15, o que é mais de 1000 vezes inferior às reportadas após as doses orais padrão de levofloxacin.

Desconhece-se até à data quais são as concentrações plasmáticas de levofloxacin atingidas após aplicação em olhos infetados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos pré-clínicos apenas com exposições consideravelmente superiores à exposição humana máxima, após instilação de Levofloxacin 5 mg/ml colírio, o que indica importância diminuta para o uso clínico.

Demonstrou-se, em estudos em animais, que os inibidores da girase causam perturbações do crescimento das articulações para apoio de carga.

Em comum com outras fluoroquinolonas, a levofloxacin revelou efeitos sobre a cartilagem (empolamento e cavidades) em ratos e cães após doses orais elevadas.

Não pode ser excluído um potencial para o desenvolvimento de cataratas, devido à ausência de investigações específicas.

Com base nos dados atuais, não podem ser excluídos com segurança, distúrbios visuais em animais.

Toxicidade reprodutiva:

A levofloxacin não foi teratogénica nos ratos com doses orais tão elevadas como 810 mg/kg/dia. Uma vez que se demonstrou que a levofloxacin é completamente absorvida, a cinética é linear. Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre doses orais únicas e múltiplas. A exposição sistémica em ratos aos quais foram administradas doses de 810 mg/kg/dia é aproximadamente 50.000 vezes superior à obtida nos seres humanos após doses de 2 gotas de Levofloxacin 5 mg/ml colírio em ambos os olhos. Em ratos, a dose mais elevada causou aumento da mortalidade fetal e atraso na maturação coincidente com a toxicidade materna. Não foi observado qualquer efeito teratogénico quando se administraram, a coelhos, doses por via oral com o máximo de 50 mg/kg/dia ou por via intravenosa doses tão elevadas como 25 mg/kg/dia. A levofloxacin não afetou a fertilidade nos ratos com doses orais tão elevadas como 360 mg/kg/dia, resultando em concentrações plasmáticas aproximadamente 16.000 vezes superiores às obtidas após 8 administrações oculares em seres humanos.

Genotoxicidade:

A levofloxacina não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamíferos, mas induziu aberrações cromossômicas em células do pulmão do hamster chinês (CHL) in vitro com doses iguais ou superiores a 100 µg/ml na ausência de ativação metabólica. Os testes in vivo não revelaram qualquer potencial genotóxico.

Potencial fototóxico:

Estudos no ratinho após administração tanto oral como intravenosa demonstraram que a levofloxacina só tem atividade fototóxica com doses muito elevadas. Não foi observado nem potencial de fotossensibilização cutânea nem potencial fototóxico para a pele após a aplicação de uma solução oftálmica de levofloxacina a 3% na pele rapada de cobaias. A levofloxacina não revelou qualquer potencial genotóxico num ensaio fotomutagénico e reduziu o desenvolvimento de tumores num ensaio de fotocarcinogenicidade.

Potencial carcinogénico:

Num estudo de carcinogenicidade de longa duração em ratos, a levofloxacina não revelou qualquer potencial carcinogénico ou oncogénico após a administração diária na dieta de 100 mg/kg/dia, durante 2 anos.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

A concentração ambiental calculada prevista (PEC águas de superfície) para Xeflox é abaixo do limite de ação 0,01 µg/l e o valor do LogKow para a levofloxacina é abaixo do limite de ação 4,5.

É altamente improvável que Xeflox represente um risco para o ambiente uma vez que não são aparentes quaisquer outras preocupações ambientais para este medicamento e sua substância ativa levofloxacina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de benzalcónio (0,05 mg em 1 ml de colírio, solução)

Cloreto de sódio

Solução de hidróxido de sódio ou ácido clorídrico

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira abertura: deve ser usado dentro de 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Manter o recipiente bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco estéril de polietileno de baixa densidade (LDPE) de 5 ml, com um conta-gotas de LDPE e uma tampa de rosca de polietileno de alta densidade (HDPE) ou de HDPE/LDPE.

Apresentações: 1 frasco de 5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II – Farmacêutica, SA
Estrada Consiglieri Pedroso, 69-B, Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena
Portugal
Phone: +351 21 434 0000
E-mail: geral@davi.pt

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5831045 - Frasco - 5 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

20 de novembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO