

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Levofloxacin Actavis 5 mg/ml ögondroppar, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml ögondroppar, lösning, innehåller 5,12 mg levofloxacinhemihydrat motsvarande 5 mg levofloxacin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml ögondroppar, lösning, innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, ljusgul till ljust gröngul lösning, fri från synliga partiklar.

Lösningens pH är 6,0-6,8 och osmolariteten är 270 – 320 mOsm/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levofloxacin Actavis 5 mg/ml ögondroppar är indicerade för lokal behandling av bakteriella externa ögoninfektioner orsakade av levofloxacin känsliga mikroorganismer hos patienter från 1 års ålder (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer för användning av antibakteriella medel bör observeras.

Levofloxacin Actavis är indicerat för behandling av vuxna, barn i åldern 1–12 år och ungdomar i åldern 12–18 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Applicera 1–2 droppar i det infekterade ögat/ögonen varannan vaken timme upp till 8 gånger per dag under de första 2 dagarna, och därefter 4 gånger om dagen under dag 3 till och med 5.

Vid samtidig användning av annat läkemedel i ögat måste man vänta minst 15 minuter innan man applicerar nästa läkemedel.

För att förhindra att droppflaskans spets och lösningen kontamineras, bör inte droppflaskans spets komma i kontakt med ögonlock eller omgivande områden.

Behandlingsperiodens längd beror på hur allvarlig sjukdomen är och infektionens kliniska och bakteriella förlopp. Den normala behandlingsperioden är 5 dagar.

Säkerhet och effekt vid behandling av kornealsår och ophthalmia neonatorum har inte fastställts. Levofloxacin Actavis rekommenderas inte till barn under 1 år eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

Användning hos äldre personer

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population

Doseringen för barn från 1 års ålder är samma som för vuxna.

Säkerhet och effekt för Levofloxacin Actavis för barn från 1 års ålder har fastställts.

Säkerhet och effekt för Levofloxacin Actavis för barn under 1 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För användning i ögonen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, t.ex. bensalkoniumklorid.

4.4 Varningar och försiktighet

Levofloxacin Actavis 5 mg/ml ögondroppar får inte injiceras subkonjunktivalt. Lösningen får inte heller appliceras direkt i främre ögonkammaren.

Långvarig behandling kan i likhet med andra medel mot infektioner leda till en överväxt av icke-känsliga organismer, inklusive svamp. Om infektionen förvärras, eller om ingen klinisk förbättring går att påvisa inom rimlig tid, bör behandlingen avbrytas och alternativ behandling eventuellt sättas in. Om en klinisk bedömning visar att patienten bör undersökas ska detta ske med förstoringshjälpmedel, såsom biomikroskopi med spaltlampa och vid behov fluoresceinfärgning.

Systemiska fluorokinoloner har förknippats med överkänslighetsreaktioner, även efter endast en dos. Avbryt behandlingen om överkänslighetsreaktion mot levofloxacin uppträder.

Seninflammation och senruptur kan inträffa under behandling med systemiska fluorokinoloner inklusive levofloxacin, speciellt hos äldre patienter och de som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Försiktighet ska därför iakttas och behandlingen med levofloxacin ska avbrytas vid första tecken på seninflammation (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

De särskilda varningar och försiktighetsmått som bör iakttas vid användning gäller för vuxna såväl som för barn från 1 års ålder.

Hjälpämne

Bensalkoniumklorid

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna.

Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Patienten ska ta ut kontaktlinser innan användning av läkemedlet och sätta tillbaka dem efter 15 minuter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med levofloxacin ögondroppar.

Eftersom maximala plasmakoncentrationer av levofloxacin efter okulär administrering är minst 1 000 gånger lägre än de som rapporterats efter normala orala doser, saknar de interaktioner som anges vid systemisk användning sannolikt klinisk relevans vid användning av Levofloxacin Actavis 5 mg/ml ögondroppar.

Pediatrisk population

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från behandling av gravida kvinnor med levofloxacin. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Levofloxacin Actavis 5 mg/ml ögondroppar ska bara användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger jämfört med den potentiella risken för fostret.

Amning

Levofloxacin utsöndras i bröstmjölk. Vid rekommenderad behandlingsdos av Levofloxacin Actavis förväntas dock inga effekter på det ammade barnet. Levofloxacin Actavis 5 mg/ml ögondroppar ska bara användas under amning om de potentiella fördelarna överväger jämfört med den potentiella risken för det ammade barnet.

Fertilitet

Levofloxacin orsakade inte nedsatt fertilitet hos råttor som exponerades för betydligt högre doser än den maximala humana exponeringen efter okulär administrering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levofloxacin Actavis har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Om läkemedlet ger tillfälliga synstörningar bör patienten rådas att vänta tills dessa försvinner innan han eller hon kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas få biverkningar. Dessa är vanligtvis lindriga till måttliga, övergående och i allmänhet begränsade till ögat.

Eftersom produkten innehåller bensalkoniumklorid kan kontakteksem och/eller irritation antingen bero på den aktiva komponenten eller på detta konserveringsmedel.

Följande biverkningar som bedömts som definitivt, troligen eller möjligen relaterade till behandlingen har rapporterats vid kliniska studier och i rapporter efter godkännandet för försäljning för ögondroppar som innehåller levofloxacin:

Immunsystemet

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): extraokulära allergiska reaktioner, inklusive hudutslag

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$): anafylaxi

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): huvudvärk

Ögon

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): sveda i ögonen, nedsatt syn och ögonsekretion

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): hopklibbade ögonlock, kemos, konjunktival papillär reaktion, ögonlocksödem, ögonbesvär, ögonklåda, ögonsmärta, konjunktival injektion, konjunktivala folliklar, torra ögon, ögonlocksrodnad och fotofobi

Inga korneala precipitat observerades i kliniska studier.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): rinit

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$): larynxödem

Ytterligare biverkningar som har setts vid systemisk användning av den aktiva substansen (levofloxacin) och som eventuellt även kan förekomma med Levofloxacin Actavis:

Rupturer av axel-, hand-, akillessenan eller andra senor som krävde kirurgisk behandling eller ledde till långvarigt handikapp har rapporterats hos patienter som får systemiska fluorokinoloner. Studier och erfarenheter efter marknadsföring med systemiska kinoloner indikerar att risken för dessa rupturer kan öka hos patienter som får kortikosteroider, särskilt äldre patienter och i senor under hög stress, inklusive akillessenan (se avsnitt 4.4)

Pediatrisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad för biverkningar förväntas vara samma för barn som för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den totala mängden levofloxacin i en flaska med ögondroppar är för liten för att orsaka toxiska effekter om dropparna av misstag intas oralt. Om det bedöms nödvändigt kan patienten observeras kliniskt och stödåtgärder vidtas. Efter lokal överdosering av Levofloxacin Actavis 5 mg/ml ögondroppar kan ögonen spolras med rumstempererat kranvatten.

Pediatriisk population

Vid överdosering hos barn från 1 års ålder vidtas samma åtgärder som för vuxna.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, mikrobmedel, fluorokinoloner.
ATC-kod: S01AE05

Levofloxacin är L-isomeren i den racemiska läkemedelssubstansen ofloxacin. Ofloxacinets antibakteriella verkan härrör främst från L-isomeren.

Verkningsmekanism

I egenskap av antibakteriellt medel av fluorokinolonklass hämmar levofloxacin bakteriell topoisomeras typ II (DNA-gyras) samt topoisomeras IV. Levofloxacin verkar främst mot DNA-gyras i gramnegativa bakterier och mot topoisomeras IV i grampositiva bakterier.

Resistensmekanismer

Bakteriell resistens mot levofloxacin utvecklas i första hand enligt två huvudmekanismer: en minskning av den intrabakteriella koncentrationen av ett läkemedel, respektive förändringar av målenzymerna för ett läkemedel. Ändrade målenzymer beror på mutationer i de kromosomgener som kodar DNA-gyrasen (*gyrA* och *gyrB*) samt topoisomeras IV (*parC* och *parE*; *griA* och *griB* i *Staphylococcus aureus*). Resistens på grund av låg intrabakteriell läkemedelskoncentration kan bero på antingen förändrade ytmembranporiner (OmpF), vilket ger minskat inträde av fluorokinoloner i gramnegativa bakterier, eller på utflödespumpar. Utflödesrelaterad resistens har beskrivits hos pneumokocker (PmrA), stafylokocker (NorA), anaerobes och gramnegativa bakterier. Slutligen har också plasmidrelaterad resistens mot kinoloner (vilket avgörs av *qnr*-genen) rapporterats hos *Klebsiella pneumoniae* och hos *E. coli*.

Korsresistens

Korsresistens mellan fluorokinoloner kan uppkomma. Enskilda mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, men multipla mutationer resulterar normalt i klinisk resistens mot alla läkemedel i fluorokinolongruppen. Förändringar i ytmembranporinerna och effluxsystemen kan ha en bred substratspecificitet, vilket kan påverka flera klasser av antibakteriella medel och leda till multiresistens.

Brytpunkter

De MIC-brytpunkter som skiljer känsliga från intermediärt känsliga organismer samt intermediärt känsliga organismer från resistent organismer, enligt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), är följande:

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

Streptococcus pneumoniae: Känslig ≤ 2 mg/l, resistent > 2 mg/l

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: Känslig ≤ 1 mg/l, resistent > 1 mg/l

Alla övriga patogener: Känslig ≤ 1 mg/l, resistent > 2 mg/l

Antibakteriellt spektrum

Prevalensen av förvärvad resistens kan hos vissa species variera geografiskt och över tid, vilket gör det önskvärt med lokal information om resistens, särskilt vid behandling av svåra infektioner.

Nedanstående information ger således endast ungefärliga riktlinjer för sannolikheten att olika mikroorganismer kommer att vara känsliga för levofloxacin eller inte. Expertråd ska vid behov inhämtas om den lokala prevalensen av resistens är sådan att nyttan av att använda medlet för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Endast de bakteriestammar som vanligen orsakar yttre ögoninfektioner, som konjunktivit, presenteras i följande tabell.

Antibakteriellt spektrum – känslighetskategori och resistens kännetecken i enlighet med EUCAST

Kategori I: Vanligen känsliga	
Aeroba, grampositiva mikroorganismer	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptokocker i viridansgruppen	
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Isolat från patienter utanför sjukhuset)
Övriga mikroorganismer	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(Behandling av patienter med klamydiakonjunktivit kräver åtföljande systemisk antimikrobial behandling)
Kategori II: Species för vilka förvärvad resistens kan utgöra problem	
Aeroba, grampositiva mikroorganismer	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Isolat från patienter på sjukhus)

* MSSA = meticillinkänsliga stammar av *Staphylococcus aureus*

** MRSA = meticillinresistent stammar av *Staphylococcus aureus*

Resistensdata i ovanstående tabell bygger på resultaten av en (oftalmologisk) multicenterstudie om förekomst av resistens bland bakteriella isolat från patienter med ögoninfektioner i Tyskland under juni–november 2004.

Klassificeringen av organismer som är levofloxacin-känsliga är baserad på *in vitro*-känslighet och plasmakoncentrationer uppnådda efter systemisk terapi. Vid lokal terapi uppnås högre toppkoncentrationer än de som återfinns i plasma. Det är dock inte känt om eller hur läkemedlets kinetik efter lokal applicering i ögat kan förändra den antibakteriella aktiviteten hos levofloxacin.

Pediatrik population

De farmakokinetiska egenskaper som gäller för vuxna gäller även för barn från 1 års ålder.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter applicering i ögat bibehålls relevanta levofloxacinnivåer i tårfilmen.

I en studie på friska frivilliga försökspersoner uppmättes genomsnittliga levofloxacinkoncentrationer i tårfilmen på 17,0 µg/ml och 6,6 µg/ml 4 respektive 6 timmar efter lokal dosering. Fem av sex försökspersoner hade koncentrationer på 2 µg/ml eller mer 4 timmar efter doseringen, och fyra av sex hade kvar denna koncentration 6 timmar efter doseringen.

Levofloxacinkoncentrationen i plasma uppmättes hos 15 friska vuxna frivilliga försökspersoner vid olika tidpunkter under en 15-dagarsbehandling med levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar. Den genomsnittliga levofloxacinkoncentrationen i plasma 1 timme efter doseringen varierade från 0,86 ng/ml dag 1 till 2,05 ng/ml dag 15. Den högsta maximala levofloxacinkoncentrationen, 2,25 ng/ml, uppmättes dag 4 efter 2 dagars dosering varannan timme med sammanlagt 8 doser per dag. De maximala levofloxacinkoncentrationerna ökade från 0,94 ng/ml dag 1 till 2,15 ng/ml dag 15, vilket är mer än 1 000 gånger lägre än de som redovisats efter vanliga orala doser av levofloxacin.

Plasmakoncentrationerna av levofloxacin efter applicering i infekterade ögon är ännu inte kända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter efter applicering av levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar har enbart observerats vid exponering som är högre än maximal human exponering, vilket indikerar liten relevans vid klinisk användning.

Gyrashämmare har i djurstudier visat sig orsaka tillväxtrubbningar i vikt bärande leder.

I likhet med andra fluorokinoloner uppvisade levofloxacin effekter på brosk (blåsor och kaviteter) hos råttor och hundar efter höga orala doser.

Kataraktframkallande egenskaper kan inte med säkerhet uteslutas då specifika studier saknas.

Synrubbningar hos djur kan inte med säkerhet uteslutas baserat på tillgänglig data.

Reproduktiv toxicitet:

Levofloxacin var inte teratogent hos råttor vid orala doser upp till 810 mg/kg/dag. Eftersom det har visats att levofloxacin absorberas fullständigt är dess kinetik linjär. Inga avvikelser observerades i de farmakokinetiska parametrarna mellan enstaka och multipla orala doser. Systemisk exponering hos råttor som givits doser på 810 mg/kg/dag var cirka 50 000 gånger högre än den som uppnås hos människor efter doser på 2 droppar levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar i båda ögonen. Hos råttor orsakade den högsta dosen ökad fetal mortalitet och fördröjd fetal mognad som kan kopplas till maternell toxicitet. Ingen teratogen effekt observerades hos kaniner som fick upp till 50 mg/kg/dag oralt eller 25 mg/kg/dag intravenöst.

Levofloxacin orsakade inte nedsatt fertilitet hos råttor vid orala doser upp till 360 mg/kg/dag. Detta motsvarar cirka 16 000 gånger högre plasmakoncentrationer än vad som uppnås efter 8 okulära doser till människa.

Genotoxicitet:

Levofloxacin framkallade inga mutationer i bakterier eller däggdjursceller, men framkallade kromosomavvikelser i lungceller från kinesiska hamstrar (CHL) *in vitro* från 100 µg/ml i avsaknad av metabolisk aktivering. *In vivo*-tester visade inte någon genotoxisk potential.

Fototoxisk potential:

Studier på möss efter både oral och intravenös dosering visade att levofloxacin hade en fototoxisk effekt endast vid mycket höga doser. Ingen potential för kutan fotosensibilisering eller fototoxicitet i huden observerades efter applicering av en 3-procentig oftalmisk levofloxacinlösning på rakad marsvinshud. Levofloxacin uppvisade ingen genotoxisk potential i en fotomutagen analys, och minskade tumöruppkomsten i en fotokarcinogen test.

Karcinogen potential:

I en långtidsstudie av karcinogenicitet hos råttor uppvisade levofloxacin ingen karcinogen eller tumörframkallande potential efter en daglig administrering via födan av upp till 100 mg/kg/dag i 2 år.

Miljöriskbedömning (ERA)

Den beräknade förväntade miljökoncentrationen ($PEC_{ytvatten}$) för levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar ligger under verkningsgränsen 0,01 µg/l, och LogKow-värdet för levofloxacin ligger under verkningsgränsen 4,5. Det är mycket osannolikt att levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar skulle utgöra någon miljörisk eftersom inga andra miljöhot konstaterats för denna produkt eller dess aktiva substans levofloxacin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid (0,05 mg per ml ögondroppar, lösning)

Natriumklorid

Natriumhydroxid eller saltsyra (för pH justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska: 3 år.

Öppnad flaska: 4 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad flaska: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Öppnad flaska: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit 5 ml-flaska av lågdensitetspolyeten (LDPE) med droppspets av LDPE och vitt skruvlock av högdensitetspolyeten (HDPE)/ LDPE med förseglingsring.

Förpackningsstorlek: 1 x 5 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52248

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-03-17
Datum för det förnyade godkännandet: 2021-02-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-12