

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En endosbehållare (0,3 ml) innehåller 1,5 mg levofloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar är indikerade 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.

Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar 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.

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. Oftaquix ögondroppar rekommenderas inte till barn under ett år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Användning hos äldre personer

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population

Doseringen är densamma som för vuxna och barn från 1 års ålder.

Säkerheten och effekten för Oftaquin för barn från 1 års ålder har fastställts.
Säkerheten och effekten för Oftaquin för barn under 1 års ålder har inte ännu fastställts. Det finns ingen tillgänglig data.

Administreringssätt

Okulär användning.

Endast för engångsbruk.

Innehållet i en endosbehållare räcker till behandling av båda ögonen.

Ögondroppslösningen bör användas omedelbart efter att endosbehållaren har öppnats.

Behållaren bör kasseras efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det verksamma ämnet levofloxacin, andra kinoloner eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Oftaquin 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 annan behandling eventuellt sättas in. Om klinisk bedömning visar att patienten bör undersökas, skall detta ske med förstöringshjälpmedel, såsom biomikroskopi med spaltlampa eller i tillämpliga fall fluoresceinfärgning.

Patienter med externa bakteriella okulära infektioner bör inte bära kontaktlinser.

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 iaktas och behandlingen med levofloxacin ska avbrytas vid första tecken på seninflammation (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

De särskilda varningarna och den speciella försiktigheten vid användning gäller för vuxna såväl som för barn från ett års ålder

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier har gjorts med Oftaquin 5 mg/ml 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 Oftaquin ögondroppar.

Pediatrisk population

Inga interaktionsstudier har gjorts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med levofloxacin saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är

okänd. Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar skall bara användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger jämfört med den potentiella risken för fostret.

Amning

Levofloxacin går över i modersmjölk. Vid den rekommenderade behandlingsdosen för Oftaquix förväntas dock inga effekter på det ammade barnet. Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar skall endast 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 okular administrering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar ger små effekter 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.

Följande oönskade effekter 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 (Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar och Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar, i endosbehållare):

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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): hopklibbning av ögonlocken, 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 Oftaquix:

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

Frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningarna hos barn förväntas vara desamma som hos 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 de förpackade endosbehållarna 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 Oftaquin 5 mg/ml ögondroppar kan ögonen spolras med rumstempererat kranvatten.

Pediatrisk population

Vid fall av överdosering bör samma åtgärder vidtas för barn från ett års ålder som för vuxna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, antiinfektiva medel, fluorokinoloner.

ATC-kod: S01AE05.

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

Verkningsmekanism

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

Resistensmekanismer

Bakteriell resistens mot levofloxacin kan huvudsakligen utvecklas 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*; *grlA* och *grlB* 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), anaeroba 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 resistenta 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 arter variera geografiskt och med tiden, vilket gör det önskvärt med lokal information om resistens, särskilt vid behandling av svåra infektioner.

Därför ger följande information endast ungefärliga riktlinjer för sannolikheten för att olika mikroorganismer är känsliga för levofloxacin eller inte. Expertråd skall inhämtas, efter behov, när 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: Arter 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 = meticillinresistenta 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.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska egenskaperna är desamma hos vuxna och barn från ett års ålder

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter applicering i ögat bibehålls relevanta levofloxacinnivåer i tårfilmen.

I en studie på friska frivilliga uppmättes genomsnittliga levofloxacinkoncentrationer i tårfilmen på 17,0 mikrog/ml och 6,6 mikrog/ml 4 respektive 6 timmar efter lokal dosering (Oftaquin 5 mg/ml ögondroppar i flerdosbehållare med bensalkoniumklorid som konserveringsmedel). 5 av 6 försökspersoner hade koncentrationer på 2 mikrog/ml eller mer 4 timmar efter doseringen, och 4 av 6 försökspersoner hade kvar denna koncentration 6 timmar efter doseringen.

Penetrationen av lokalt applicerad Oftaquin 5 mg/ml ögondroppar i flerdosbehållare och ofloxacin 3 mg/ml ögondroppar i ögonkammavätskan studerades hos 35 patienter som genomgick kataraktkirurgi. En droppe av respektive läkemedel administrerades fyra gånger i det öga som skulle opereras (1 timme, 45 minuter, 30 minuter och 15 minuter före operationen). Den genomsnittliga levofloxacinkoncentrationen i kammavätskan var statistiskt signifikant högre för Oftaquin än för ofloxacin ($p=0,0008$). Den var ca två gånger högre för Oftaquin än för ofloxacin ($1\,139,9 \pm 717,1$ ng/ml jämfört med $621,7 \pm 368,7$ ng/ml).

Levofloxacinkoncentrationen i plasma uppmättes hos 15 friska vuxna frivilliga vid olika tidpunkter under en 15-dagarsbehandling med Oftaquin. Levofloxacinkoncentrationen i plasma 1 timme efter doseringen var i genomsnitt mellan 0,86 ng/ml för dag 1 och 2,05 ng/ml för 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 inte kända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter efter applicering av Oftaquin 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.

Reproduktionstoxicitet

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 getts doser på 810 mg/kg/dag var cirka 50 000 gånger högre än den som uppnås hos människor efter doser på 2 droppar Oftaquin 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 mikrog/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 % oftalmisk levofloxacinlösning på rakad marsvinshud. Levofloxacin uppvisade ingen genotoxisk potential i en fotomutagen analys, och minskade tumöruppkomsten i ett fotokarcinogent 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 Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar, lösning är under verkningsgränsen 0,01 mikrog/l och LogKow-värdet för levofloxacin är under verkningsgränsen 4,5. Det är ytterst osannolikt att Oftaquix 5 mg/ml ögondroppar skulle representera en risk för miljön eftersom inga andra miljöfarhågor är uppenbara för denna produkt och dess aktiva substans levofloxacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Utspädd natriumhydroxidlösning eller utspädd saltsyra

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att kuvertet öppnats: 3 månader

Kassera oanvända endosbehållare efter denna tid.

Öppnad endosbehållare med eventuell kvarvarande lösning kasseras omedelbart efter användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Endosbehållarna förvaras i kuvertet. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av lågdensitetspolyeten (LDPE).

Endosbehållare i karta om tio, förpackade i kuvert av pappersöverdragen aluminium-polyetenfolie.

Förpackningsstorlekar: 10 x 0,3 ml, 20 x 0,3 ml, 30 x 0,3 ml och 60 x 0,3 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
FI-33720 Tammerfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25042

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 28 september 2007
Datum för förnyat godkännande: 20 juni 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-05-26