CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oftaquix sine, 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml kropli do oczu, roztwór, zawiera 5,12 mg lewofloksacyny półwodnej, co odpowiada 5 mg lewofloksacyny.
Jeden pojemnik jednodawkowy (0,5 ml) zawiera 2,5 mg lewofloksacyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym

Przejrzysty roztwór o barwie jasnożółtej do jasnozielono-żółtej, bez widocznych wolnych cząsteczek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oftaquix sine, krople do oczu, są zalecane u pacjentów w wieku od 1 roku w miejscowym leczeniu powierzchownych bakteryjnych zakażeń oczu, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na lewofloksacynę (patrz również punkt 4.4. i 5.1).

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych regulujących właściwe stosowanie leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
U wszystkich pacjentów należy wkraplać jedną lub dwie krople do worka spojówkowego zainfekowanego oka (oczu) co dwie godziny, do 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 okulistycznych, konieczne jest zachowanie przynajmniej 15-minutowej przerwy pomiędzy zakraplaniem poszczególnych leków.

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

Nie ustalono bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu leczniczego w leczeniu owrzodzeń rogówki i rzeżączkowego zapalenia spojówek u noworodków.
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Oftaquix sine u dzieci poniżej 1 roku życia ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Sposób podawania
Podanie do oka.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Zawartość pojemnika jednodawkowego jest wystarczająca do zaaplikowania do obydwu oczu.
Krople do oczu, roztwór, należy zastosować natychmiast po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego.
Zużyty pojemnik jednodawkowy należy wyrzucić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną - lewofloksacynę, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Długotrwałe stosowanie lewofloksacyny, podobnie jak innych preparatów przeciwbakteryjnych, może spowodować nadmierne namnożenie drobnoustrojów opornych na leczenie, w tym także grzybów. W przypadku nasilenia zakażenia lub braku poprawy klinicznej w rozsądnym okresie, należy przerwać stosowanie preparatu 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 rogówki fluoresceiną.

Pacjenci, u których stwierdzono objawy bakteryjnego zapalenia spojówek, nie powinni nosić soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Oftaquix sine. Ponieważ maksymalne stężenia lewofloksacyny w osoczu po podaniu do oka są co najmniej 1000 razy mniejsze od stężeń obserwowanych po podaniu standardowych dawek doustnych, jest mało prawdopodobne, aby interakcje występujące po podaniu ogólnym leku były istotne klinicznie podczas stosowania produktu leczniczego Oftaquix sine 5 mg/ml krople do oczu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:
Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży i rozwój zarodka/płodu oraz przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt leczniczy Oftaquix sine może być stosowany u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewana korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Laktacja:
Lewofloksacyna jest wydzielana z mlekiem kobiet. Jednakże nie przewiduje się żadnego wpływu produktu leczniczego na karmione dziecko. Produkt leczniczy Oftaquix sine może być stosowany w trakcie laktacji tylko wtedy, gdy spodziewana korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko dla dziecka karmionego piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Oftaquix sine wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.
Jeśli występują przemijające zaburzenia widzenia, należy doradzić pacjentowi, aby odczekał do odzyskania pełnej zdolności widzenia przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

4.8 Działania niepożądane

Można spodziewać się, że działania niepożądane wystąpią u około 10% pacjentów. Reakcje są zwykle łagodne lub średnio nasilone, przemijające i zazwyczaj ograniczone do oka.

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Oftaquix sine, krople do oczu obserwowano następujące działania niepożądane określone jako na pewno, prawdopodobnie lub możliwie związane ze stosowaniem leku:

Zaburzenia oka
Często (≥1/100 do <1/10):
Pieczenie oka, pogorszenie widzenia i pasma wydzieliny śluzowej.

Niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100):
Zmatowienie powiek, obrzęk spojówek, odczyn brodawkowaty 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 immunologicznego
Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000): reakcje alergiczne nie dotyczące oczu, w tym wysypka skórna
Bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): anafilaksja

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100): ból głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100): nieżyt nosa
Bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): obrzęk krtani

4.9 Przedawkowanie

Całkowita ilość lewofloksacyny w pojemniku jednodawkowym jest zbyt mała, aby wywołać działania toksyczne po przypadkowym spożyciu doustnym. Jeśli zostanie to uznane za konieczne, można prowadzić obserwację kliniczną pacjenta i podjąć leczenie podtrzymujące. Po miejscowym przedawkowaniu produktu leczniczego Oftaquix sine można przemyć oczy czystą wodą (z kranu) o temperaturze pokojowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne
Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne, przeciwzakaźne, syntetyczny lek przeciwbakteryjny z klasy fluorochinolonów
ATC code: S01AX19
Lewofloksacyna to L-izomer ofloksacyny, która jest substancją racemiczną. Działanie przeciwbakteryjne ofloksacyna zawdzięcza głównie izomerowi L.

Mechanizm działania

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

Mechanizmy oporności
Oporność bakterii na lewofloksacynę może rozwijać się przede wszystkim na drodze dwóch mechanizmów: przez zmniejszanie stężenia leku w komórce bakterii lub przez zmiany w docelowych enzymach dla leku. Zmiany w docelowych miejscach wiązania leku wynikają z mutacji w genach kodujących gyrazę DNA (*gyrA* i *gyrB*) i topoizomerazę IV (*parC* i *parE*; *grlA* i *grlB* u *Staphylococcus aureus*). Oporność spowodowana niskim stężeniem leku wewnątrz bakterii wynika ze zmian w zakresie 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 Gram-ujemnych. Wreszcie opisano również oporność na fluorochinolony 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 istotnej klinicznie oporności, ale mutacje wielokrotne zazwyczaj powodują oporność kliniczną na wszystkie leki z klasy fluorochinolonów. Zmiany w porynach błony zewnętrznej i systemach pompy elektrolitowej mogą mieć szeroką swoistość substratową, obejmując kilka klas leków przeciwbakteryjnych i prowadząc do oporności wielolekowej.

Wartości graniczne
Wartości MIC odróżniające mikroorganizmy wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych zgodnie z poziomem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) są następujące:
Pseudomonas spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* A,B,C,G:
Wrażliwe ≤ 1 mg/l, oporne > 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae: Wrażliwe ≤ 2 mg/l, oporne > 2 mg/l
Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis: Wrażliwe ≤ 1 mg/l, oporne > 1 mg/l
Wszystkie inne patogeny: Wrażliwe ≤ 1 mg/l, oporne > 2 mg/l

Spektrum antybakteryjne
Występowanie oporności nabytej może różnić się pod względem geograficznym i w czasie w zależności od wybranych szczepów, dlatego wskazane jest także uzyskanie informacji dotyczących oporności szczepów lokalnych, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W związku z tym przedstawione informacje dają jedynie ogólne wytyczne dotyczące prawdopodobieństwa wrażliwości bądź oporności mikroorganizmów na lewofloksacynę. W razie konieczności należy skonsultować się ze specjalistą, jeśli lokalne rozpowszechnienie oporności stwarza sytuację, w której zastosowanie leku w co najmniej kilku rodzajach zakażeń staje się wątpliwe.

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie szczepy bakteryjne wywołujące powszechne powierzchowne zakażenia 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
Staphylococcus aureus (MSSA)*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne
Escherichia coli

Haemophilus influenzae	
Moraxella catarrhalis	
Pseudomonas aeruginosa	(izolaty powszechne)
Inne drobnoustroje	
Chlamydia trachomatis	(leczenie pacjentów z chlamydiowym zapaleniem spojówek wymaga jednoczesnego systemowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego)
Kategoria II: Gatunki, w przypadku których problemem może stać się oporność nabyta	
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie	
Staphylococcus aureus (MRSA)**	
Staphylococcus epidermidis	
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne	
Pseudomonas aeruginosa	(izolaty szpitalne)

* MSSA = szczepy metycylinowrażliwe *Staphylococcus aureus*

** MRSA = szczepy metycylinooporne *Staphylococcus aureus*

Przedstawione w tabeli dane dotyczące oporności są oparte na wynikach wieloośrodkowego 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* i stężeń osoczowych osiąganych po leczeniu ogólnym. Leczenie miejscowe prowadzi do osiągnięcia większych stężeń maksymalnych niż stężenia oznaczane w osoczu. Jednakże nie wiadomo, czy lub w jaki sposób kinetyka leku po podaniu miejscowym do oka może wpływać na aktywność przeciwbakteryjną lewofloksacyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników średnie stężenia lewofloksacyny (Oftaquix 5 mg/ml krople do oczu, roztwór w pojemniku wielodawkowym konserwowany chlorkiem benzalkoniowym) w filmie łzowym mierzone cztery i sześć godzin po podaniu miejscowym wynosiły odpowiednio 17,0 i 6,6 µg/ml. U pięciu na sześciu badanych stwierdzono stężenia większe lub równe 2 µg/ml po upływie 4 godzin po podaniu. U czterech na sześciu badanych stężenie to utrzymało się po 6 godzinach od podania preparatu.

Przenikanie stosowanego miejscowo produktu leczniczego Oftaquix 5 mg/ml krople do oczu, roztwór w pojemniku wielodawkowym oraz ofloksacyny 3 mg/ml krople do oczu, w cieczy wodnistej oka badano u 35 pacjentów operowanych z powodu zaćmy. Podano 4 razy po jednej kropli do oka, które będzie operowane (1 godzinę, 45 minut, 30 minut i 15 minut przed operacją). Średnie stężenie lewofloksacyny produktu leczniczego Oftaquix sine w cieczy wodnistej oka było statystycznie znacznie wyższe niż ofloksacyny (p=0,0008). W rzeczywistości było dwukrotnie wyższe niż ofloksacyny (1139,9 ± 717,1 ng/ml vs. 621,7 ± 368,7 ng/ml)

U 15 zdrowych, dorosłych ochotników oznaczono stężenie lewofloksacyny w osoczu w różnych punktach czasowych w trakcie 15-dniowej terapii roztworem produktu leczniczego Oftaquix sine 5 mg/ml krople do oczu. Średnie stężenie lewofloksacyny w osoczu po 1 godzinie po podaniu dawki leku wynosiło od 0,86 ng/ml w dniu 1 do 2,05 ng/ml w dniu 15. Największe maksymalne stężenie lewofloksacyny równe 2,25 ng/ml stwierdzono w dniu 4. po 2 dniach podawania produktu leczniczego co 2 godziny, czyli 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 niż te, które występują 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 znacznie maksymalne narażenie ludzi, którym podawano produkt leczniczy Oftaquix sine 5 mg/ml krople do oczu, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.
W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że inhibitory gyrazy powodowały zaburzenia wzrastania i uszkodzenie stawów nośnych.
Podobnie jak w przypadku pozostałych fluorochinolonów, lewofloksacyna oddziaływała na chrząstki stawowe (powstawanie pęcherzyków i ubytków) w toku badań przeprowadzonych na szczurach i psach 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 podawana doustnie w dawkach do 810 mg/kg m.c./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 podawania preparatu w dawce 810 mg/kg m.c./dobę u szczurów osiągane jest stężenie około 50 000 razy większe niż uzyskane w przypadku stosowania u ludzi do obu oczu 2 kropli produktu leczniczego Oftaquix sine 5 mg/ml krople do oczu. Nie stwierdzono działania teratogennego preparatu w przypadku podawania królikom w dawkach doustnych do 50 mg/kg m.c./dobę lub w dawkach dożylnych do 25 mg/kg m.c./dobę.
Lewofloksacyna nie ograniczała płodności ani zdolności do reprodukcji u szczurów, którym podawano dawki doustne 360 mg/kg m.c./dobę, uzyskując stężenia osoczowe około 16 000 razy większe niż stężenia osiągane u człowieka po podaniu miejscowym 8 dawek leku do oka.

Genotoksyczność:
W badaniach *in vitro* lewofloksacyna w stężeniach 100 µg/ml lub większych nie powodowała mutacji genów u bakterii ani w komórkach ssaków, jednak wywoływała aberracje chromosomów w komórkach płuc chomika chińskiego (CHL) przy jednoczesnym braku aktywacji metabolicznej. Badania *in vivo* nie wykazały działania genotoksycznego preparatu.

Działanie fototoksyczne:
Badania na myszach po podaniu doustnym i dożylnym wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie wyłącznie podczas stosowania bardzo wysokich dawek. Po podaniu 3% roztworu okulistycznego lewofloksacyny miejscowo na ogoloną skórę świnek morskich nie stwierdzono reakcji skórnych o typie alergii na światło ani fototoksycznych. Lewofloksacyna nie wykazała działania genotoksycznego w teście fotomutagenności, i ograniczała rozrost guza w badaniu fotokarcynogenności.

Potencjał rakotwórczy:
Podczas długotrwałego badania dotyczącego rakotwórczości preparatu przeprowadzonego na szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego lewofloksacyny przy podawaniu preparatu w dawce do 100 mg/kg m.c./dobę przez 2 lata.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu torebki: 3 miesiące (jeśli produkt jest przechowywany w oryginalnej torebce). Po upływie tego czasu należy wyrzucić wszystkie niezużyte pojemniki jednodawkowe.
Po pierwszym użyciu: Otwarty pojemnik jednodawkowy z pozostałym roztworem należy natychmiast wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu, chroniąc od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki jednodawkowe z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE).
Pojemniki jednodawkowe w blistrze po dziesięć sztuk pakowane są w laminowane torebki.
Torebki są pakowane w pudełka tekturowe.
Wielkości opakowań: 10 x 0,5 ml, 20 x 0,5 ml, 30 x 0,5 ml i 60 x 0,5 ml.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17128

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-08-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-08-04