

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oftaquix 5 mg/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku očních kapek obsahuje levofloxacinum hemihydricum 5,12 mg, což odpovídá levofloxacinum 5 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml přípravku obsahuje 0,05 mg benzalkonium chloridu a jedna kapka obsahuje přibližně 0,002 mg benzalkonium chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Popis přípravku: čirý, světle žlutý až světle zelenavě žlutý roztok, prakticky bez viditelných částic. Isotonický roztok upravený na fyziologické rozmezí pH.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Oftaquix 5 mg/ml oční kapky je určen k místní léčbě zevních očních bakteriálních infekcí u nemocných starších jednoho roku, které jsou způsobeny mikroorganismy citlivými na levofloxacin (viz rovněž body 4.4 a 5.1).

Vždy musí být vzaty v úvahu platná doporučení týkající se používání látek s antibakteriálními účinky. Oftaquix je indikován u dospělých, dětí ve věku 1 až 12 let a dospívajících ve věku 12 až 18 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

První dva dny se všem léčeným v bdělém stavu kape jedna až dvě kapky do postiženého oka (očí) každé dvě hodiny, maximálně 8krát denně. Třetí až pátý den pak jedna až dvě kapky 4krát denně.

Současně podávaná další místní léčba musí být aplikována s nejméně 15 minutovým odstupem.

Aby se zabránilo kontaminaci kapátka a roztoku, nesmí se špička kapátka při aplikaci dotknout řas ani jiných míst.

Délka léčby závisí na závažnosti potíží a na klinickém a bakteriologickém průběhu infekce. Obvyklá doba léčení je 5 dnů.

Bezpečnost a účinnost léčení rohovkového vředu a hnisotoku novorozenců nebyla sledována. Oftaquix se nedoporučuje používat u dětí mladších než 1 rok z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

#### *Použití u starších osob*

Úprava dávkování není nutná.

#### *Pediatrická populace*

Dávkování je stejné jako u dospělých a dětí ve věku  $\geq 1$  rok.

Bezpečnost a účinnost přípravku Oftaquix u dětí ve věku  $\geq 1$  rok byla stanovena.

Bezpečnost a účinnost přípravku Oftaquix u dětí ve věku  $< 1$  rok nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Oční podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku levofloxacin, další chinolony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, například benzalkonium chlorid.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Oftaquix 5 mg/ml, oční kapky, nesmí být vstřikován pod spojivku. Roztok by neměl být aplikován přímo do přední oční komory.

Stejně jako v případě dalších antiinfekčních látek, může delší podávání vést k nadměrnému růstu necitlivých mikroorganismů včetně hub. Pokud se infekce zhoršuje, nebo pokud klinické zlepšení není znatelné během přiměřené doby, přerušete léčení a zahajte jinou odpovídající terapii. Pokaždé když tak velí klinická úvaha, měl by být pacient vyšetřen pomocí zvětšovacích metod jako například šterbinovou lampou s mikroskopem a mělo by být provedeno barvení fluoresceinem.

Systémové podání fluorochinolonů bývá spojeno s hypersenzitivní reakcí nastupující dokonce po podání jediné dávky. Pokud se vyskytne alergická reakce na levofloxacin, přerušete léčbu.

Při systémové aplikaci fluorochinolonů, včetně levofloxacinu, může dojít k zánětu a ruptuře šlachy, zejména u starších pacientů a pacientů souběžně léčených kortikosteroidy. Proto je třeba postupovat s opatrností a léčbu přípravkem Oftaquix 5 mg/ml, oční kapky ukončit při první známce tendinitidy (viz bod 4.8).

Přípravek Oftaquix 5 mg/ml obsahuje jako konzervační látku benzalkonium-chlorid. Kontaktní čočky je třeba před aplikací vyjmout a znovu se smí nasadit až po 15 minutách. O benzalkonium-chloridu je známo, že zabarvuje měkké kontaktní čočky.

Pacienti se zevní bakteriální oční infekcí by neměli používat kontaktní čočky.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

#### Pediatrická populace

Zvláštní upozornění a opatření pro použití jsou stejná pro dospělé i pro děti ve věku  $\geq 1$  rok.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

S přípravkem Oftaquix 5 mg/ml, oční kapky, nebyly provedeny studie zaměřené na specifické lékové

interakce. Jelikož maximální plazmatické koncentrace levofloxacinu po podání do oka jsou nejméně 1000krát nižší než koncentrace prokázané po standardním podání per os, je nepravděpodobné, že by mohly být interakce po podání přípravku Oftaquix 5 mg/ml stejně významné jako v tomto případě.

#### Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání levofloxacinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Oftaquix 5 mg/ml oční kapky by měl být v průběhu těhotenství užíván, jen když celkový prospěch vyváží možné riziko pro plod.

### Kojení

Levofloxacin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Nicméně při terapeutických dávkách lze očekávat, že na kojené dítě efekt mít nebude. Oftaquix 5 mg/ml oční kapky může být užíván během kojení, pouze když celkový prospěch vyváží všechna potenciální rizika pro kojené dítě.

### Fertilita

Levofloxacin nezpůsobil žádnou poruchu fertility u potkanů při expozicích, které výrazně překročily maximální expozici u člověka po očním podání (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Oftaquix má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pokud se vyskytne jakékoliv přechodné ovlivnění vidění, mělo by být pacientovi doporučeno, aby před řízením či obsluhou strojů vyčkal, než úplně vymizí.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Na základě zkušeností můžeme přibližně u 10 % pacientů očekávat nežádoucí účinky. Tyto reakce jsou obvykle hodnoceny jako mírné a nevýrazné, jsou přechodné a omezené na oko.

Přípravek obsahuje benzalkonium chlorid a po jeho aplikaci se může vyskytnout kontaktní ekzém a/nebo podráždění, způsobené léčivou látkou nebo konzervačním prostředkem.

Níže uvedené nežádoucí účinky, které byly posouzeny jako jisté, pravděpodobné nebo možná se vztahující k léčbě, byly pozorovány v rámci klinických studií a post-marketingové zkušenosti s očními kapkami s obsahem levofloxacinu (Oftaquix 5 mg/ml oční kapky, Oftaquix 5 mg/ml oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu):

### *Poruchy imunitního systému*

Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ): extraokulární alergické reakce, včetně kožní vyrážky.

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ): anafylaxe.

### *Poruchy nervového systému*

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ): bolest hlavy

### *Poruchy oka*

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): pálení oka, zhoršené vidění, mukózní proužky.

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ): slepování víček, chemóza, konjunktivální papilární reakce, edém očního víčka, oční diskomfort, svědění oka, bolest oka, spojivková injekce, spojivkové váčky, suchost oka, erytém víčka, fotofobie.

V klinických studiích nebyly pozorovány precipitáty (sraženiny) na rohovce.

### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ): rinitida

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ): laryngeální edém.

*Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány při systémovém použití účinné látky (levofloxacin) a které se mohou případně vyskytnout také u přípravku Oftaquix:*

U pacientů léčených systémově podávanými fluorochinolony byly hlášeny ruptury šlach ramene, ruky, Achillovy šlachy a dalších šlach, které si vynutily chirurgickou léčbu nebo vedly k dlouhodobější invaliditě. Studie a postmarketingové zkušenosti se systémově podávanými chinolony ukazují, že riziko takovýchto ruptur může být zvýšené u pacientů léčených kortikosteroidy, zvláště u geriatrických pacientů, a u šlach vystavených vysokému napětí, včetně Achillovy šlachy (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí se očekávají stejné jako u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

### **4.9 Předávkování**

Celkové množství levofloxacinu v lahvičce očních kapek je příliš malé, aby mohlo mít toxické účinky po náhodném perorálním požití. Pokud je to vhodné, může být takový pacient klinicky sledován a mohou být přijata příslušná další opatření. Po lokálním předávkování přípravkem Oftaquix 5 mg/ml, oční kapky, by oko mělo být vypláchnuto vodou z vodovodu o pokojové teplotě.

#### Pediatrická populace

Kroky při předávkování jsou stejné u dospělých i u dětí ve věku  $\geq 1$  rok.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: oftamologika, antiinfektiva, fluorochinolony.  
ATC kód: S01AE05.

Levofloxacin je L-isomer racemické látky ofloxacinu. Antibakteriální aktivita ofloxacinu záleží zejména na jeho L-isomeru.

#### Mechanismus účinku

Levofloxacin je fluorochinolonový antibakteriální přípravek, který inhibuje bakteriální topoisomerázy typu II - DNA gyrázu a topoisomerázu IV.

Levofloxacin přednostně účinkuje na DNA gyrázu gramnegativních bakterií a topoisomerázu IV u grampozitivních bakterií.

#### Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na levofloxacinu se může vyvíjet především dvěma hlavními mechanismy, jmenovitě intrabakteriálním poklesem koncentrace léku nebo změnou enzymů, proti nimž jsou léky cíleny. Změna cílových struktur léků vzniká na základě mutací chromozomálních genů kódujících DNA gyrázu (*gyrA* a *gyrB*) a topoisomerázu IV (*parC* a *parE*; *grlA* a *grlB* v *Staphylococcus aureus*). K rezistenci vyplývající z nízké intrabakteriální koncentrace léčiv dochází buď díky změnám vnějších membránových porinů (OmpF), které vedou k redukci průniku fluorochinolonů do gramnegativních bakterií, nebo působením efluxních pump. Rezistence zprostředkovaná efluxními pumpami byla popsána u pneumokoků (PmrA), stafylokoků (NorA), anaerobů a gramnegativních bakterií. Plazmidem zprostředkovaná rezistence vůči chinolonům (determinované genem *qnr*) byla navíc zaznamenána u *Klebsiella pneumoniae* a *E.coli*.

### Zkřížená rezistence

Mezi fluorchinolony může nastat zkřížená rezistence. Jednotlivé mutace nemusí mít za následek klinickou rezistenci, ale vícenásobné mutace obvykle mají za následek rezistenci vůči všem lékům obsahujících fluorchinolon. Mění se OmpF a efluxní systémy mohou mít širokou substrátovou specifitu, zacílenou na několik tříd antibakteriálních léčiv a vedoucí k multirezistenci.

### Breakpointy

Breakpointy MIC odlišují citlivé organismy od mírně citlivých organismů a mírně citlivé organismy od rezistentních organismů podle breakpointů Evropského výboru pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST) následovně:

*Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus A,B,C,G*:

citlivé  $\leq 1$  mg/l, rezistentní  $>2$  mg/l

*Streptococcus pneumoniae*: citlivé  $\leq 2$  mg/l, rezistentní  $>2$  mg/l

*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*: citlivé  $\leq 1$  mg/l, rezistentní  $>1$  mg/l

Všechny ostatní patogeny: citlivé  $\leq 1$  mg/l, rezistentní  $>2$  mg/l

### Antibakteriální spektrum

U konkrétních mikroorganismů se prevalence získané rezistence může měnit podle geografické lokality a v čase, a proto jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Uvedené informace proto slouží pouze jako orientační vodítko pro posouzení pravděpodobnosti, zda mikroorganismy jsou či nejsou na levofloxacin citlivé. Pokud je lokální prevalence rezistence natolik vysoká, že je vhodnost daného léku sporná, minimálně u některých typů infekcí, je třeba v případě potřeby konzultovat odborníka.

V následující tabulce jsou uvedeny pouze bakteriální druhy, které jsou běžně odpovědné za zevní oční infekce, jako je konjunktivitida.

Antibakteriální spektrum - kategorie citlivosti a charakteristiky rezistence podle EUCAST

|                                                                     |                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kategorie I: mikroorganismy obvykle citlivé</b>                  |                                                                                                        |
| <b>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</b>                         |                                                                                                        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*                                |                                                                                                        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                     |                                                                                                        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                                       |                                                                                                        |
| Viridující streptokoky                                              |                                                                                                        |
| <b>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</b>                         |                                                                                                        |
| <i>Escherichia coli</i>                                             |                                                                                                        |
| <i>Haemophilus influenza</i>                                        |                                                                                                        |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                        |                                                                                                        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                       | (Komunitní izoláty)                                                                                    |
| <b>Jiné mikroorganismy</b>                                          |                                                                                                        |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                                        | (Léčba pacientů s chlamydiální konjunktivitidou vyžaduje současně systematickou antimikrobiální léčbu) |
| <b>Kategorie II: Druhy, u nichž může dojít ke vzniku rezistence</b> |                                                                                                        |
| <b>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</b>                         |                                                                                                        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**                               |                                                                                                        |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                   |                                                                                                        |
| <b>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</b>                         |                                                                                                        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                       | (Nemocniční izoláty)                                                                                   |

\* MSSA = druhy *Staphylococcus aureus* citlivé na meticilin.

\*\* MRSA = druhy *Staphylococcus aureus* rezistentní na meticilin

Údaje týkající se rezistence prezentované v tabulce byly získány v rámci multicentrické surveillance studie (Oftamologická studie) hodnotící prevalenci rezistence u bakteriálních izolátů, získaných od pacientů s onemocněním očí v Německu v období od června do listopadu 2004.

Mikroorganismy jsou klasifikovány jako levofloxacin-citlivé podle citlivosti in vitro při hodnotách plasmatických koncentrací dosažených po systémovém podání. Lokální terapie dosahuje vyšších koncentrací, než jsou prokazovány v plazmě. Není ovšem známo, zda vůbec a případně jak, kinetika léčiva po lokální aplikaci do oka může modifikovat antibakteriální aktivitu levofloxacinu.

#### Pediatrická populace

Farmakodynamické vlastnosti jsou stejné u dospělých i u dětí ve věku  $\geq 1$  rok.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po instilaci do oka se levofloxacin dobře udržuje v slzném filmu.

Střední koncentrace levofloxacinu měřená u zdravých dobrovolníků v slzném filmu čtyři a šest hodin po lokálním podání byla 17,0 respektive 6,6  $\mu\text{g/ml}$ . Pět ze šesti sledovaných subjektů mělo čtyři hodiny po podání koncentrace 2  $\mu\text{g/ml}$  nebo vyšší. Čtyři ze šesti subjektů udržely tuto koncentraci 6 hodin po podání.

Koncentrace levofloxacinu v plasmě byla měřena u patnácti zdravých dospělých dobrovolníků v různých časech během patnáctidenního průběhu podávání přípravku Oftaquix 5 mg/ml, oční kapky, roztok. Střední koncentrace levofloxacinu v plasmě jednu hodinu po podání se pohybovala od 0,86 ng/ml první den do 2,05 ng/ml patnáctý den. Nejvyšší maximální koncentrace levofloxacinu 2,25 ng/ml byla naměřena čtvrtý den po dvoudenním podávání každé dvě hodiny a celkové dávce osmi dávek denně. Maximální koncentrace levofloxacinu se zvýšily z 0,94 ng/ml první den na 2,15 ng/ml patnáctý den, což je více jak 1000krát menší koncentrace, než byla zjištěna po standardním orálním podání levofloxacinu.

Plazmatické koncentrace levofloxacinu po aplikaci do infikovaných očí doposud není známá.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické účinky byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka po podání přípravku Oftaquix 5 mg/ml oční kapky, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

V rámci studií na zvířatech se ukázalo, že inhibitory gyráz způsobují růstové poruchy nosných kloubů.

Stejně jako ostatní fluorochinolony má levofloxacin účinek na kloubní chrupavku (puchýřnatění, kavity) u potkanů a psů po podání vysokých perorálních dávek.

Kataraktogenní potenciál nemohl být prokázán v důsledku nedostatku specifických vyšetření.

Poruchy zraku u zvířat nemohly být na základě získaných údajů s jistotou prokázány.

#### Reprodukční toxicita

Levofloxacin nebyl teratogenní u potkanů při perorálním dávkování do 810 mg/kg/den. Protože bylo prokázáno, že se levofloxacin kompletně absorbuje, je jeho kinetika lineární. Nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve farmakokinetických parametrech mezi jedinou dávkou a mnohočetnými dávkami podanými perorálně. Systémové vystavení potkanů dávce do 810 mg/kg/den je přibližně 50000krát vyšší, než bylo dosaženo u člověka po dávkách 2 kapky přípravku Oftaquix 5 mg/ml oční kapky do obou očí. U potkanů byla nejvyšší dávka, která způsobila zvýšenou fetální mortalitu a zpožděné dozrávání shodná s maternální toxicitou. U králíků nebyl pozorován žádný teratogenní efekt, pokud jim byla podávána perorálně dávka do 50 mg/kg/den nebo když jim byla intravenózně podávána dávka do 25 mg/kg/den.

Levofloxacin nezhoršoval plodnost potkanů při perorálních dávkách do 360 mg/kg/den, přičemž bylo dosaženo přibližně 16000krát vyšší plasmatické koncentrace než po osmi podáních do oka u člověka.

### Genotoxická

Levofloxacin nepřivodil genovou mutaci u bakteriálních ani savčích buněk, ale vyvolal chromozomální aberaci u plicních buněk křečika čínského (CHL) *in vitro* v dávce 100 µg/ml nebo vyšší při absenci metabolické aktivace. Testy *in vivo* neprokázaly žádný genotoxický potenciál.

### Fototoxický potenciál

Studie u myší po perorálním i intravenózním podávání prokázaly fototoxickou aktivitu levofloxacinu pouze po podání velmi vysokých dávek. Kožní fotosenzibilizace ani kožní fototoxicita nebyly prokázány po aplikaci 3% očního roztoku levofloxacinu do oholené kůže morčat. Levofloxacin neprokázal genotoxický potenciál ve fotomutagenním testu a redukoval rozvoj nádoru ve fotokarcinogenním testu.

### Karcinogenní potenciál

V dlouhodobé studii karcinogenity prováděné na potkanech neprojevil levofloxacin karcinogenní ani tumorogenní potenciál po dvouletém denním podávání dávky do 100 mg/kg/den v potravě.

### Posouzení rizika pro životní prostředí

Vypočtená predikovaná koncentrace v životním prostředí ( $PEC_{\text{Povrchová voda}}$ ) pro přípravek Oftaquix 5 mg/ml oční kapky je nižší než akční limit 0,01 µg/l a levofloxacin LogKow-hodnota je nižší než akční limit 4,5.

Je vysoce nepravděpodobné, že by přípravek Oftaquix 5 mg/ml oční kapky představoval riziko vůči životnímu prostředí, protože u tohoto přípravku a jeho léčivou látku levofloxain nejsou zjevná žádná rizika pro životní prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzalkonium chlorid (0,05 mg v 1 ml očních kapek, roztoku)

Chlorid sodný

Hydroxid sodný nebo kyselina chlorovodíková

Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po prvním otevření: spotřebovat do 28 dnů.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5 ml roztoku je dodáváno v 5 ml bílé lahvičce z polyethylenu nízké hustoty (LDPE) s LDPE kapátkem a světle hnědým šroubovacím uzávěrem z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE).

Velikost balení: 1 x 5ml



## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

64/175/05-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15.6.2005

Datum posledního prodloužení registrace: 14.7.2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 11. 2020