

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oftaquix 5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml silmatilgalahust sisaldab 5,12 mg levofloksatsiinhemihüdraati (ekvivalentne 5 mg levofloksatsiinile).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml silmatilgalahust sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge, praktiliselt nähtavate osakesteta helekollase kuni õrnalt rohekaskollase värvusega lahus.

Isotooniline lahus, mis on kohandatud füsioloogilise pH-väärtuse vahemikku.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Oftaquix 5 mg/ml silmatilgad on näidustatud levofloksatsiinile tundlike mikroorganismide põhjustatud bakteriaalsete väliste silmainfektsioonide paikseks raviks patsientidel vanuses ≥ 1 aasta (vt ka lõik 4.4 ja 5.1). Oftaquix on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele vanuses ≥ 1 aastat.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kõigil patsientidel tuleb esimesel kahel päeval tilgutada ärkvelolekuajal üks kuni kaks tilka haigestunud silma(desse) iga kahe tunni järel kuni 8 korda päevas ning seejärel kolmandal kuni viiendal päeval neli korda päevas.

Kui samaaegselt kasutatakse erinevaid paikseid silmaravimeid, peab tilgutamiste vahe olema vähemalt 15 minutit.

Tilguti otsa ja lahuse saastumise vältimiseks ei tohi tilguti ots puutuda kokku silmalaugude ega ümbritsevate aladega.

Ravikuuri pikkus sõltub infektsiooni raskusastmest ning kliinilisest ja bakterioloogilisest kulust. Tavaline ravikuuri pikkus on 5 päeva.

Ohutus ja efektiivsus sarvkesta haavandi ja *ophthalmia neonatorum*'i ravimisel ei ole tõestatud.

Ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu ei ole Oftaquix'i kasutamine soovitatav noorematel kui 1-aastastel lastel.

Kasutamine eakatel

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Annustamine on täiskasvanutel ja lastel vanuses ≥ 1 aasta ühesugune.

Oftaquix'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses ≥ 1 aasta on tõestatud.

Oftaquix'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 1 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Okulaarne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine levofloksatsiini, teiste kinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete, näiteks bensalkooniumkloriidi suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Oftaquix 5 mg/ml silmatilkasid ei tohi süstida subkonjunktivaalselt. Lahust ei tohi manustada otse silma eeskambrisse.

Süsteemsed fluorokinoloonid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, ka ühekordsete annuste järel. Kui ilmneb allergiline reaktsioon levofloksatsiinile, tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Nii nagu teiste infektsioonivastaste ravimite puhul võib pikaajaline kasutamine põhjustada ravimile resistentsete organismide, sealhulgas seente vohamist. Kui infektsioon ägeneb või mõistliku ajaperioodi vältel ei ole märgata kliinilist paranemist, tuleb ravi lõpetada ja rakendada alternatiivseid ravivõimalusi. Kliinilisest hinnangust lähtudes tuleb patsienti uurida, kasutades suurendamist näiteks pilulamp-biomikroskoobi abil ja vajadusel fluorestseeriva värvimist.

Patsiendid, kellel on väline bakteriaalne silmainfektsioon, ei tohi kanda kontaktläätsi. Oftaquix 5 mg/ml silmatilgad sisaldavad bensalkooniumkloriidi, mis võib põhjustada silmaärritust.

Lapsed

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel täiskasvanutel ning lastel vanuses ≥ 1 aasta on ühesugused.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi ravimi koostoimeuuringuid ei ole Oftaquix 5 mg/ml silmatilkadega läbi viidud. Et levofloksatsiini okulaarsel manustamisel on maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vähemalt 1000 korda madalamad kui suukaudse tavaannuse järel, ei ole süsteemse kasutamise korral täheldatavad koostoimed Oftaquix 5 mg/ml silmatilkade kasutamisel tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

Lapsed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lefofloksatsiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Oftaquix 5 mg/ml silmatilku võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ravimist ületab potentsiaalse riski lootele.

Imetamine

Levofloksatsiin eritub inimesel rinnapiima. Kuigi Oftaquix'i terapeutiliste annuste korral ei ole toimet rinnaga toidetavale lapsele oodata, võib Oftaquix 5 mg/ml silmatilku imetamise ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ravimist ületab potentsiaalse riski rinnaga toidetavale lapsele.

Fertiilsus

Levofloksatsiin ei kahjustanud rottide fertiilsust okulaarse manustamise järel annustega, mis olid märkimisväärselt suuremad maksimaalsest annusest inimestel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Oftaquix'il on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui esineb mis tahes mööduv toime nägemisele, tuleb patsiendil paluda enne autojuhtimist ja masinatega töötamist oodata, kuni nägemine selgineb.

4.8 Kõrvaltoimed

Ligikaudu kümnel protsendil patsientidest võib esineda kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on raskusastmelt üldjuhul kerged või mööduvad, mööduvad ja piirduvad tavaliselt silmaga.

Kuna ravim sisaldab bensalkooniumkloriidi, võib toimeainest või säilitusainest tingitult esineda kontaktekseemi ja/või ärritust.

Oftaquix 5 mg/ml silmatilkade kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse perioodi vältel on teatatud alljärgnevatest kõrvaltoimetest, mida on hinnatud kindlasti, tõenäoliselt või potentsiaalselt raviga seotuteks.

Immuunsüsteemi häired

Harv (>1/10 000 kuni 1/1000): allergilised reaktsioonid väljaspool silma, sealhulgas nahalööve. Väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): anafülaksia.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt (>1/1000 kuni 1/100): peavalu.

Silma kahjustused

Sage (>1/100 kuni 1/10): Põletustunne silmas, nägemisteravuse langus ja limaniidid.

Aeg-ajalt (>1/1000 kuni 1/100):

Silmalau pundumine, kemoos, sidekesta papillaarreaktsioon, lauturse, ebamugavustunne silmas, sügelus silmas, valu silmas, sidekesta injektsioonid, folliikulid sidekestal, silma kuivus, silmalau erüteem ja valguskartus.

Kliinilistes uuringutes ei esinenud sarvkesta pretsipitaate.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt (>1/1000 kuni 1/100): nohu.

Väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): kõriturse.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel eeldatavalt samasugused kui täiskasvanutel.

4.9 Üleannustamine

Levofloksatsiini koguhulk silmatilkade pudelis on liiga väike, et põhjustada juhusliku suukaudse sissevõtmise järel toksilisi toimeid. Vajadusel võib patsienti kliiniliselt jälgida ja rakendada toetavaid

meetmeid. Oftaquix 5 mg/ml silmatilkade lokaalse üleannustamise korral tuleb silmi loputada toasooja puhta (kraani)veega.

Lapsed

Üleannustamise korral rakendatavad tegevused on täiskasvanutel ja lastel vanuses ≥ 1 aasta ühesugused.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, infektsioonivastased preparaadid, fluorokinoloonid.

ATC-kood: S01AE05.

Levofloksatsiin on ratseemilise toimeaine ofloksatsiini L-isomeer. Ofloksatsiini antibakteriaalse toime tagab peamiselt L-isomeer.

Toimemehhanism

Fluorokinoloonrühma antibakteriaalse ainenä inhibeerib levofloksatsiin bakteriaalseid II tüüpi topoisomeraase - DNA güraasi ja topoisomeraasi IV. Levofloksatsiini sihtmärgid on eelistatult DNA güraas gram-negatiivsetes bakterites ning topoisomeraasi IV gram-positiivsetes bakterites.

Resistentsusmehhanismid

Bakteriaalne resistentsus levofloksatsiinile saab tekkida peamiselt kahest põhimehhanismist tingitult, milleks on ravimi intrabakteriaalse kontsentratsiooni vähenemine või muudatused ravimi sihtmärgensüümid. Sihtmärgi muutumine tekib DNA güraasi (*gyrA* ja *gyrB*) ning topoisomeraasi IV (*parC* ja *parE*; *Staphylococcus aureus* 'el *grlA* ja *grlB*) kodeerivate kromosomaalsete geenide mutatsioonide tõttu. Ravimi madalast intrabakteriaalsest kontsentratsioonist tingitud resistentsus tuleneb kas muundunud välismembraani poriinidest (OmpF), mis takistavad fluorokinoloonide sisenemist gram-negatiivsetesse bakteritesse või väljumist väljavoolupumpadest (*efflux pump*). Väljavoolupumpade vahendatud resistentsust on kirjeldatud pneumokokkidel (PmrA), stafülokokkidel (NorA), anaeroobidel ja gram-negatiivsetel bakteritel. Teatatud on ka plasmiid-vahendatud resistentsusest kinoloonidele (seda määratleb geen *gmr*) *Klebsiella pneumoniae* ja *E. Coli* korral.

Ristresistentsus

Esineda võib ristresistentsust fluorokinoloonide vahel. Üksikud mutatsioonid ei pruugi kliinilise resistentsusena väljenduda, kuid mitmed mutatsioonid põhjustavad enamasti kliinilist resistentsust kõikide fluorokinoloonide rühma kuuluvate ravimite suhtes. Muundunud välismembraani poriinidel ja väljavoolusüsteemidel võib olla lai substraadispetsiifilisus, mis mõjutab erinevatesse rühmadesse kuuluvaid antibakteriaalseid aineid ning põhjustab multiresistentsuse.

Murdepunktid

Minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid, mis eristavad tundlikke organisme mõõdukalt tundlikest ning mõõdukalt tundlike resistentsetest, on vastavalt antimikroobse tundlikkuse määramise Euroopa komitee (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) määratud murdepunktile alljärgnevad.

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

Tundlik ≤ 1 mg/l, resistentne > 2 mg/l

Streptococcus pneumoniae: tundlik ≤ 2 mg/l, resistentne > 2 mg/l

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: tundlik ≤ 1 mg/l, resistentne > 1 mg/l

Kõik teised patogeenid: tundlik ≤ 1 mg/l, resistentne > 2 mg/l

Antibakteriaalne toimespekter

Omandatud resistentsuse esinemissagedus võib valitud liikide korral varieeruda geograafiliselt ja ajaliselt, mistõttu on lokaalne informatsioon resistentsuse kohta vajalik, eriti raskete infektsioonide ravi korral.

Seetõttu annab toodud teave ainult ligikaudseid suuniseid tõenäosuse kohta, millised mikroorganismid võiksid olla tundlikud levofloksatsiinile ja millised mitte. Vajadusel tuleb konsulteerida ekspertidega, kui lokaalse resistentsuse esinemissagedus on selline, et ravimi kasutamise mõttekus on vähemalt teatud tüüpi infektsioonide puhul küsitav.

Alljärgnevas tabelis on esitatud vaid need bakterite liigid, mida üldjuhul peetakse väliste silmainfektsioonide (näiteks konjunktiviidi) tekitajateks.

Antibakteriaalne toimespekter – tundlikkuskategooriad ja resistentsuse karakteristikud vastavalt EUCAST-ile.

Kategooria I: enamasti tundlikud liigid	
Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Viridans-grupi streptokokid	
Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Populatsiooni isolaat)
Teised mikroorganismid	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(Klamüdioosse konjunktiviidiga patsientide ravis on vajalik ka samaaegne süsteemne mikroobivastane ravi)
Kategooria II: liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus	
Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Haigla isolaat)

* MSSA = *Staphylococcus aureus*'e metitsilliintundlikud tüved

** MRSA = *Staphylococcus aureus*'e metitsilliinresistentsed tüved

Tabelis toodud andmed resistentsuse kohta põhinevad Saksamaal 2004. aasta juunist kuni novembrini läbi viidud mitmekeskuselise seireuringu (oftalmoloogilisel uuringul) resistentsuse esinemissagedusel silmainfektsiooniga patsientidelt pärinevate bakteriaalsete isolaatide lõikes.

Organismid on klassifitseeritud levofloksatsiinile tundlikena *in vitro* tundlikkuse ja süsteemse ravi järel saavutatud plasmakontsentratsioonide põhjal. Paikse ravi korral saavutatavad maksimaalsed kontsentratsioonid on kõrgemad kui plasmas täheldatavad. Siiski ei ole teada, kas ja kuidas võib ravimi kineetika muuta paikset silma manustamise järel levofloksatsiini antibakteriaalset toimet.

Lapsed

Farmakodünaamilised omadused on täiskasvanutel ja lastel vanuses ≥ 1 aasta ühesugused.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levofloksatsiin säilib pärast silma tilgutamist pisarakiles hästi.

Levofloksatsiini keskmised kontsentratsioonid tervete vabatahtlike uuringus osalejate pisarakiles mõõdetuna pärast paikset annustamist 4 ja 6 tunni möödumisel olid vastavalt 17,0 ja 6,6 mikrogrammi/ml. Kuuest uuringus osalejast viiel olid annustamisest 4 tunni möödumisel kontsentratsioonid väärtuses 2

mikrogrammi/ml või kõrgemad. Kuuest uuringus osalejast neljal säilis see kontsentratsioon annustamisest 6 tunni möödumisel.

15-l tervel täiskasvanud vabatahtlikul mõõdeti levofloksatsiini plasmakontsentratsiooni Oftaquix 5 mg/ml silmatilgalahuse 15-päevase ravikuuri ajal erinevatel ajahetkedel. Levofloksatsiini keskmine plasmakontsentratsioon jäi 1 tund pärast annustamist vahemikku 0,86 ng/ml 1. päeval kuni 2,05 ng/ml 15. päeval. Levofloksatsiini kõrgeim maksimaalne kontsentratsioon 2,25 ng/ml mõõdeti 4. päeval, pärast 2-päevast annustamist iga 2 tunni järel kokku 8 annusega päevas. Levofloksatsiini maksimaalsed kontsentratsioonid tõusid 1. päeva väärtuselt 0,94 ng/ml väärtuseni 2,15 ng/ml 15. päeval, mis on rohkem kui 1000 korda madalam kui levofloksatsiini suukaudselt manustatava tavaannuse järel täheldatav kontsentratsioon.

Levofloksatsiini põletikulisse silma manustamise järgsed maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ei ole veel teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilisi toimeid täheldati Oftaquix 5 mg/ml silmatilkade tilgutamise järel vaid inimesel kasutatavast maksimaalsest annusest märkimisväärselt suuremate annuste puhul, mis viitab vähesele olulisusele kliinilisel kasutusel.

Loomkatsed on näidanud, et güraasi inhibiitorid põhjustavad koormust kandvate liigeste arenguhäireid. Sarnaselt teistele fluorokinoloonidele ilmnesid rottidel ja koertel levofloksatsiini suukaudsete suurte annuste korral kõrvaltoimed kõhrele (villid ja õõnsused).

Vastavate uuringute puudumise tõttu ei ole välistatud võimalik kataraktogeenne toime.

Olemaolevate andmete alusel ei saa kindlalt välistada nägemishäireid loomadel.

Reproduktiivne toksilisus:

Rottidele suukaudsete annuste kuni 810 mg/kg/päevas manustamise korral ei olnud levofloksatsiin teratogeenne. Et levofloksatsiin imendub täielikult, on ka kineetika lineaarne. Ühekordse ja mitmekordse suukaudse annuse farmakokineetilistes parameetrites erinevusi ei täheldatud. Rottidele annuse 810 mg/kg/päevas manustamisel on süsteemne ekspositsioon ligikaudu 50 000 korda suurem kui inimesele mõlemasse silma Oftaquix 5 mg/ml silmatilkade 2-tilgalise annuse manustamise järel. Suurim annus põhjustas rottidel loote surma ning hilinenud arengut koos kaasuva ema mürgistusega. Küülikutel ei ilmnenud teratogeenseid toimeid suukaudse annuse kuni 50 mg/kg/päevas korral ega intravenoosse annuse kuni 25 mg/kg/päevas manustamisel.

Rottidel ei kahjustanud levofloksatsiin fertiilsust suukaudsete annuste kuni 360 mg/kg/päevas korral, millega kaasnevad plasmakontsentratsioonid on ligikaudu 16 000 korda kõrgemad kui inimese 8 okulaarse annuse järel saavutatavad.

Genotoksilisus:

Levofloksatsiin ei põhjustanud geenimutatsioone bakteritel ega imetajate rakkudel, kuid põhjustas *in vitro* kromosoomide aberratsioone hiina hamstri kopsu (CHL) rakkudes annusega 100 mikrogrammi/ml või suuremate annustega, metaboolse aktivatsiooni puudumisel. *In vivo* uuringutes genotoksilised toimed puudusid.

Fototoksiline potentsiaal:

Hiirtega nii suukaudse kui ka intravenoosse annustamisega läbi viidud uuringud näitasid, et levofloksatsiinil on fototoksiline toime ainult väga kõrgete annuste korral. Karvkatteta merisigadele 3% levofloksatsiini silmalahuse manustamise järel ei ilmnenud kutaanset fotosensibiliseerivat mõju ega ka fototoksilist toimet nahale. Levofloksatsiinil ei ilmnenud genotoksilist mõju fotomutageensetes katsetes, ning see vähendas tuumori teket fotokantserogeensetes analüüsides.

Kantserogeenne potentsiaal:

Kahe aasta jooksul rottidega läbiviidud pikaajalistes kantserogeensusuuringutes, kus toiduga manustati levofloksatsiini iga päev kuni 100 mg/kg/päevas, ei ilmnenud levofloksatsiini kantserogeenset ega tumorigeenset potentsiaali.

Keskkonnariski hindamine

Oftaquix 5 mg/ml silmatilkade eeldatav arvutatud kontsentratsioon keskkonnas ($PEC_{\text{pinnavesi}}$) jääb toimepiirist 0,01 mikrogrammi/l madalamale ning levofloksatsiini LogKow-väärtus jääb allapoole toimepiiri 4,5. On äärmiselt ebatõenäoline, et Oftaquix 5 mg/ml silmatilgad kujutaksid endast riski keskkonnale, sest selle ravimi ega tema toimeaine levofloksatsiiniga ei saa seostada ühtegi muud keskkonnariski.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid (0,05 mg silmatilkade lahuse ühes milliliitris)
Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid või soolhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Pärast esmast avamist: kasutada 28 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida konteiner tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml lahust on saadaval madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) valges 5 ml pudelis, millel on LDPEst tilguti ja kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) keeratav kork.
Pakendi suurus: 1 × 5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

472305

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

12.05.2005/25.08.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2014