

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oftaquix 5 mg/ml collirio, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio, soluzione contiene 5,12 mg di levofloxacina emiidrato equivalente a 5 mg di levofloxacina.

Eccipiente con effetti noti

1 ml di collirio, soluzione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione giallo chiara a verdastro chiaro-giallo, praticamente priva di precipitato visibile.

Soluzione isotonica aggiustata all'intervallo del pH fisiologico.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Oftaquix 5 mg/ml collirio è indicato per il trattamento topico di infezioni oculari esterne di origine batterica in pazienti di età  $\geq 1$  anno causate da microrganismi sensibili alla levofloxacina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l'uso appropriato di agenti antibatterici.

Oftaquix è indicato negli adulti, nei bambini di età compresa tra  $\geq 1$  anno e 12 anni e negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Per tutti i pazienti instillare una o due gocce nell'occhio o negli occhi infetti, quando si è svegli, ogni due ore fino a 8 volte al giorno per i primi due giorni e, in seguito, quattro volte al giorno dal terzo al quinto giorno. Se i diversi trattamenti topici oculari sono effettuati simultaneamente, è richiesto almeno un intervallo di 15 minuti tra le instillazioni.

Per prevenire la contaminazione del contagocce e della soluzione, il contagocce non deve venire in contatto con le ciglia o le parti circostanti.

La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia e dal decorso clinico e batteriologico dell'infezione. La durata normale del trattamento è di 5 giorni.

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia nel trattamento nell'ulcera corneale e nell'ophthalmia neonatorum.

L'uso di Oftaquix non è raccomandato nei bambini al di sotto di 1 anno di età a causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

#### *Uso nell'anziano*

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio.

### Popolazione pediatrica

La posologia è la stessa negli adulti e nei bambini di età  $\geq 1$  anno.

La sicurezza e l'efficacia di Oftaquix nei bambini di età  $\geq 1$  anno sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di Oftaquix nei bambini di età  $< 1$  anno non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso oculare

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo Levofloxacin, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, per es. benzalconio cloruro.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Oftaquix 5 mg/ml collirio non deve essere somministrato per via subcongiuntivale. La soluzione non deve essere introdotta direttamente nella camera anteriore dell'occhio.

I fluorochinoloni sistemici sono stati associati con reazioni di ipersensibilità, anche a seguito di una singola dose. Interrompere il trattamento in caso di reazione allergica alla levofloxacin.

Come per altri antinfettivi, un uso prolungato del prodotto può risultare in una crescita eccessiva di organismi non sensibili, tra cui organismi micotici. Se l'infezione peggiora o non si riscontra un miglioramento clinico entro un periodo di tempo ragionevole, interrompere l'uso ed iniziare una terapia alternativa. A seconda del giudizio clinico, il paziente deve essere esaminato con l'aiuto di una visualizzazione ingrandita, ad esempio tramite biomicroscopia con lampada a fessura, e, quando necessario, colorazione con fluoresceina.

Pazienti che presentano infezioni oculari esterne di origine batterica non devono portare lenti a contatto. Oftaquix 5 mg/ml collirio contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione all'occhio.

### Popolazione pediatrica

Le avvertenze speciali e le precauzioni d'impiego sono le stesse negli adulti e nei bambini di età  $\geq 1$  anno.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con Oftaquix 5 mg/ml collirio.

Dato che le concentrazioni massime nel plasma di levofloxacin dopo somministrazione oculare sono almeno 1000 volte inferiori a quelle riportate dopo dosaggi orali standard, è improbabile che, a causa dell'uso sistemico di Oftaquix 5 mg/ml collirio, le interazioni siano clinicamente rilevanti.

### Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi di interazione.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso della levofloxacin in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti riguardanti la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Oftaquix 5 mg/ml collirio deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici potenziali superano il rischio potenziale per il feto.

### Allattamento

La levofloxacinina è escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche di Oftaquix non sono attesi effetti sui lattanti. Oftaquix 5 mg/ml collirio deve essere somministrato durante l'allattamento solo se i benefici potenziali superano il rischio potenziale per il lattante.

### Fertilità

La levofloxacinina non ha causato alcuna compromissione della fertilità nei ratti a esposizioni notevolmente superiori alla massima esposizione per l'uomo dopo somministrazione oculare (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Oftaquix altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Possono presentarsi alcuni effetti transitori sulla vista, si consiglia al paziente di attendere la loro scomparsa prima di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Nel 10% circa dei pazienti si possono manifestare effetti indesiderati. Le reazioni sono generalmente classificate deboli o moderate, passeggero e generalmente limitate alla zona oculare. Poiché il prodotto contiene benzalconio cloruro, l'eczema da contatto e/o l'irritazione possono essere dovute al principio attivo o a questo conservante.

I seguenti effetti indesiderati, stimati come certamente, probabilmente o possibilmente collegati al trattamento, sono emersi nel corso di sperimentazioni cliniche e di post marketing con colliri contenenti levofloxacinina (Oftaquix 5 mg/ml collirio, e Oftaquix 5 mg/ml collirio in contenitore monodose):

### *Disturbi del sistema immunitario*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): reazioni allergiche extraoculari, incluso rash cutaneo

Molto raro ( $< 1/10.000$ ): anafilassi

### *Patologie del sistema nervoso*

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): cefalea

### *Patologie dell'occhio*

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Bruciore degli occhi, diminuzione della vista e produzione di filamenti mucosi.

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Opacità palpebrale, chemosi, reazione papillare congiuntivale, edema palpebrale, disagio agli occhi, prurito agli occhi, dolore agli occhi, iniezione congiuntivale, follicoli congiuntivali, secchezza oculare, eritema palpebrale e fotofobia.

Negli studi clinici non sono stati osservati casi di precipitati corneali.

### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): rinite

Molto raro ( $< 1/10.000$ ): edema laringeo

### Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi degli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## 4.9 Sovradosaggio

La quantità totale della levofloxacina in un flacone di collirio è troppo piccola per indurre effetti tossici dopo ingestione accidentale. Se è ritenuto necessario, il paziente può essere osservato da un punto di vista clinico e possono essere intraprese misure di supporto. In seguito ad un sovradosaggio locale di Oftaquix 5mg/ml collirio, gli occhi possono essere lavati con acqua pulita a temperatura ambiente.

### Popolazione pediatrica

Le misure da prendere in caso di sovradosaggio sono le stesse negli adulti e nei bambini di età  $\geq 1$  anno.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, antinfettivi, fluorochinoloni.

Codice ATC: S01AE05.

La levofloxacina è l'isomero L della sostanza medicinale racemica ofloxacina. L'attività antibatterica dell'ofloxacina risiede principalmente nell'isomero L.

### Meccanismo d'azione

Come agente antibatterico della classe dei fluorochinoloni, la levofloxacina inibisce gli enzimi batterici topoisomerasi di tipo II—DNA girasi e topoisomerasi IV. I target della levofloxacina sono, principalmente, la DNA girasi nei batteri gram-negativi e la topoisomerasi IV nei batteri gram-positivi.

### Meccanismi di resistenza

La resistenza batterica alla levofloxacina può svilupparsi soprattutto attraverso due meccanismi principali: una riduzione della concentrazione intrabatterica del farmaco o alterazioni dei suoi enzimi target. Le alterazioni del sito target sono dovute a mutazioni nei geni cromosomiali codificanti la DNA girasi (*gyrA* e *gyrB*) e la topoisomerasi IV (*parC* e *parE*, *grlA* e *grlB* in *Staphylococcus aureus*). La resistenza dovuta a una bassa concentrazione intrabatterica del farmaco può essere legata a un'alterazione delle porine della membrana esterna (OmpF), con conseguente riduzione del passaggio dei fluorochinoloni all'interno dei batteri gram-negativi, oppure alle pompe di efflusso. La resistenza mediata dalle pompe di efflusso è stata descritta in pneumococchi (PmrA), stafilococchi (NorA), anaerobi e batteri gram-negativi. Infine, in *Klebsiella pneumoniae* e in *E. coli* è stata descritta una resistenza ai chinoloni mediata da plasmidi (determinata dal gene *qnr*).

### Resistenza crociata

Può verificarsi resistenza crociata tra fluorochinoloni. Singole mutazioni non devono, necessariamente, determinare resistenza clinica; tuttavia, le mutazioni multiple, generalmente, determinano resistenza clinica a tutti i farmaci appartenenti a questa classe. Le porine alterate della membrana esterna e i sistemi di efflusso possono avere un ampio spettro di substrati: pertanto, i loro target possono comprendere diverse classi di agenti antibatterici, con conseguente resistenza multipla.

### Break-points

I breakpoint MIC, che separano gli organismi sensibili da quelli mediamente sensibili e gli organismi mediamente sensibili dagli organismi resistenti, in accordo con i breakpoint EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), sono i seguenti:

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

sensibili  $\leq 1$  mg/l, resistenti  $> 2$  mg/l

*Streptococcus pneumoniae*: sensibili  $\leq 2$  mg/l, resistenti  $> 2$  mg/l

*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*: sensibili  $\leq 1$  mg/l, resistenti  $> 1$  mg/l

Tutti gli altri patogeni: sensibili  $\leq 1$  mg/l, resistenti  $> 2$  mg/l

### Spettro antibatterico

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per alcune specie selezionate. Si consiglia di fare riferimento ad informazioni locali sulla resistenza, particolarmente nel trattamento di infezioni di grave entità. Le informazioni presentate offrono quindi solo una guida approssimativa sulla possibile sensibilità dei microrganismi alla levofloxacina. Se necessario, ci si rivolga agli esperti del settore se la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità del medicinale perlomeno in alcuni tipi di infezione.

Nella tabella seguente sono elencate solamente le specie batteriche comunemente responsabili per infezioni oculari esterne, quali la congiuntivite.

Spettro antibatterico – categoria di sensibilità e caratteristiche di resistenza secondo EUCAST

<b>Categoria I: specie generalmente sensibili</b>	
<b>Microrganismi aerobi gram-positivi</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptococchi del gruppo viridans	
<b>Microrganismi aerobi gram-negativi</b>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(isolati in comunità)
<b>Altri microrganismi</b>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(il trattamento dei pazienti con congiuntivite da clamidie deve comprendere un trattamento antimicrobico sistemico concomitante)
<b>Categoria II: specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema</b>	
<b>Microrganismi aerobi gram-positivi</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
<b>Microrganismi aerobi gram-negativi</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(isolati in ospedale)

\* MSSA = ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla meticillina

\*\* MRSA = ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina

I dati sulla resistenza riportati in tabella si basano sui risultati di uno studio multicentrico di sorveglianza (studio oftalmico) sulla prevalenza della resistenza negli isolati batterici ottenuti da pazienti con infezioni oculari in Germania, nel periodo giugno-novembre 2004.

In base la loro sensibilità in vitro e la concentrazione plasmatica raggiunta dopo terapia sistemica, gli organismi sono stati classificati come levofloxacina-sensibili. La terapia topica raggiunge picchi più alti di concentrazione trovati nel sangue. Comunque, non è noto se o come la cinetica del farmaco dopo trattamento topico a livello oculare può modificare l'attività batterica della levofloxacina.

### Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacodinamiche sono le stesse negli adulti e nei bambini di età  $\geq 1$  anno.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo l'instillazione oculare, la levofloxacina è ben mantenuta nel film lacrimale.

In uno studio su volontari sani, le concentrazioni medie di levofloxacina nel film lacrimale misurate quattro e sei ore dopo la somministrazione topica sono state rispettivamente di 17,0 e 6,6  $\mu\text{g/ml}$ . Cinque di sei soggetti

studiati avevano una concentrazione di 2 µg/ml o superiore 4 ore dopo la somministrazione. Quattro di sei soggetti hanno mantenuto questa concentrazione per 6 ore dopo la somministrazione.

La concentrazione di levofloxacinina nel plasma è stata misurata in 15 volontari adulti sani in vari momenti, durante un trattamento della durata di 15 giorni con la soluzione Oftaquin 5 mg/ml collirio. I livelli medi di concentrazione di levofloxacinina nel plasma, un'ora dopo la somministrazione, variavano da 0,86 ng/ml (1° giorno) a 2,05 ng/ml (15° giorno). La concentrazione media massima di levofloxacinina pari a 2,25 ng/ml, è stata riscontrata il quarto giorno, in seguito a due giorni di dosaggio ogni due ore, per un totale di 8 dosi al giorno. Le concentrazioni massime di levofloxacinina sono aumentate da 0,94 ng/ml (1° giorno) a 2,15 ng/ml (15° giorno), quindi più di 1000 volte inferiori a quelle riportate dopo dosaggi orali standard di levofloxacinina.

Al momento attuale non sono note le concentrazioni di levofloxacinina raggiunte nel plasma a seguito di una sua applicazione negli occhi infetti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Effetti preclinici sono stati osservati dopo instillazione di una soluzione di Oftaquin 5 mg/ml collirio ed in seguito a trattamenti superiori alla massima esposizione per l'uomo, evidenziando piccole attinenze all'uso clinico.

Studi sugli animali hanno mostrato che gli inibitori della girasi causano danni alle cartilagini articolari di organismi in accrescimento.

Come altri fluorochinoloni, la levofloxacinina ha dimostrato effetti (formazione di bolle e cavità) sulla cartilagine dei topi e dei cani in seguito ad elevate somministrazioni orali.

Non può essere esclusa una potenziale catarattogenesi non avendo a disposizione evidenze specifiche.

In base a dati recenti non possono essere esclusi con certezza disturbi visivi negli animali.

#### Tossicità riproduttiva

La levofloxacinina in dosi orali fino a 810 mg/kg al giorno non è teratogenica nei topi. Poiché è stato provato il completo assorbimento della levofloxacinina la cinetica è lineare. Non si notano differenze nei parametri farmacocinetici tra dosi singole e multiple somministrate per via orale. L'esposizione sistemica in topi con dosaggio di 810 mg/kg al giorno è approssimativamente 50.000 volte superiore a quella raggiunta negli esseri umani dopo dosaggi di 2 gocce di Oftaquin 5 mg/ml collirio in entrambi gli occhi. Nei ratti, la dose più elevata ha causato aumento della mortalità fetale e ritardo della maturazione assieme a tossicità materna. Non sono stati osservati effetti teratogenici in conigli a cui sono state somministrate dosi massime di 50 mg/kg al giorno per via orale o di 25 mg/kg al giorno per endovena.

La levofloxacinina non ha causato disturbi della fertilità nei ratti a cui sono state somministrate dosi massime di 360 mg/kg al giorno per via orale, il che significa una concentrazione di plasma circa 16.000 volte superiore a quella raggiunta dopo 8 instillazioni oculari negli esseri umani.

#### Genotossicità

La levofloxacinina non ha indotto mutazioni genetiche nelle cellule batteriche o dei mammiferi, ma ha provocato aberrazioni cromosomiche nelle cellule polmonari in vitro (CHL) di criceto cinese, a una dose pari o superiore a 100 µg/ml, in assenza di attivazione metabolica. I test in vivo non hanno dimostrato alcun potenziale genotossico.

#### Potenziale fototossico

Studi sui topi dopo dosaggi orali e per via endovenosa hanno dimostrato l'attività fototossica della levofloxacinina solo in caso di dosi molto elevate. Non è stato osservato alcun potenziale di fotosensibilizzazione cutanea, né di fototossicità cutanea dopo l'applicazione di una soluzione oftalmica di levofloxacinina al 3% sulla pelle rasata di cavie. La levofloxacinina non ha dimostrato alcun potenziale genotossico in un saggio fotomutagenico, mentre in uno studio di fotocarcinogenicità ha ridotto lo sviluppo tumorale.

#### Potenziale carcinogenico

In uno studio carcinogenico a lungo termine nei topi, la levofloxacin non ha manifestato alcun potenziale carcinogenico o tumorigenico in seguito ad una somministrazione quotidiana nella dieta di una dose massima di circa 100 mg/kg al giorno per un periodo di 2 anni.

#### Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

La concentrazione ambientale prevista calcolata ( $PEC_{\text{Surfacewater}}$ ) per Oftaquix 5 mg/ml collirio è sotto il limite di azione di 0,01 µg/l e il valore LogKow della levofloxacin è sotto il limite di azione di 4,5.

È estremamente improbabile che Oftaquix 5 mg/ml collirio rappresenti un rischio per l'ambiente, perché nessun altro problema ambientale appare sussistere per questo prodotto e per il suo principio attivo levofloxacin.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro (0,05 mg in 1 ml di collirio soluzione)  
Sodio cloruro  
Sodio idrossido o acido cloridrico  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni  
Dopo la prima apertura della confezione: usare entro 28 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non vi sono precauzioni speciali per la conservazione.  
Tenere il flacone ben chiuso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

5 ml di soluzione sono contenuti in flaconi bianchi di polietilene a bassa densità (LDPE) di 5 ml, muniti di contagocce dello stesso materiale (LDPE) e un tappo a vite marrone rossiccio in polietilene ad alta densità (HDPE).  
Confezione: 1 x 5 ml.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Santen OY  
Niittyhaankatu 20  
Po Box 33  
FIN 33721 Tampere  
Finlandia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

035728017

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 Ottobre 2003

Data del rinnovo più recente: 29 Luglio 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oftaquix 5 mg/ml collirio, soluzione contenitore monodose

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di collirio, soluzione, contiene 5,12 mg di levofloxacina emiidrato equivalenti a 5 mg di levofloxacina. Un contenitore monodose (0,3 ml) contiene 1,5 mg di levofloxacina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione in contenitore monodose.

Soluzione trasparente da giallo chiara a verdastro chiaro-giallo, praticamente priva di precipitato visibile.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Oftaquix 5 mg/ml collirio è indicato per il trattamento topico delle infezioni oculari esterne di origine batterica, causate da microrganismi sensibili alla levofloxacina, nei pazienti di età  $\geq 1$  anno (vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1).

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l'uso appropriato di agenti antibatterici.

Oftaquix 5 mg/ml collirio è indicato negli adulti, nei bambini di età compresa tra 1 anno e 12 anni e negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Per tutti i pazienti instillare una o due gocce nell'occhio o negli occhi infetti ogni due ore fino a 8 volte al giorno quando si è svegli per i primi due giorni e in seguito quattro volte al giorno dal terzo al quinto giorno.

Se sono utilizzati simultaneamente diversi trattamenti topici oculari, è richiesto almeno un intervallo di 15 minuti tra le instillazioni.

La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia e dal decorso clinico e batteriologico dell'infezione. La durata normale del trattamento è di 5 giorni.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nel trattamento dell'ulcera corneale e nell'oftalmia neonatale. L'uso di Oftaquix 5 mg/ml collirio non è raccomandato nei bambini al di sotto di 1 anno a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### *Uso nell'anziano*

Non è necessaria alcuna modifica della posologia.

#### *Popolazione pediatrica*

La posologia è la stessa negli adulti e nei bambini di età  $\geq 1$  anno.

La sicurezza e l'efficacia di Oftaquix nei bambini di età  $\geq 1$  anno sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di Oftaquix nei bambini di età  $< 1$  anno non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso oftalmico.  
Solo monouso.

Un contenitore monodose contiene una dose sufficiente per entrambi gli occhi.

Usare il collirio, soluzione, immediatamente dopo la prima apertura del contenitore monodose.

Gettare via il contenitore monodose usato.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo levofloxacin, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Oftaquix 5 mg/ml collirio non deve essere somministrato per via subcongiuntivale. La soluzione non deve essere introdotta direttamente nella camera anteriore dell'occhio.

I fluorochinoloni sistemici sono stati associati a reazioni di ipersensibilità, anche a seguito di una singola dose. Interrompere il trattamento in caso di reazione allergica alla levofloxacin.

Come per altri antinfettivi, un uso prolungato del prodotto può risultare in una crescita eccessiva di organismi non sensibili, tra cui funghi. Se l'infezione peggiora o non si riscontra un miglioramento clinico entro un periodo di tempo ragionevole, interrompere l'uso ed iniziare una terapia alternativa. A seconda del giudizio clinico, il paziente deve essere esaminato con l'aiuto di una visualizzazione ingrandita, ad esempio tramite biomicroscopia con lampada a fessura, e, quando necessario, colorazione con fluoresceina.

Pazienti che presentano infezioni oculari esterne di origine batterica non devono portare lenti a contatto.

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego sono le stesse negli adulti e nei bambini di età  $\geq 1$  anno.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con Oftaquix 5 mg/ml collirio.

Dato che le concentrazioni massime nel plasma di levofloxacin dopo somministrazione oculare sono almeno 1000 volte inferiori a quelle riportate dopo dosi orali standard, è improbabile che le interazioni riportate in seguito all'uso sistemico siano clinicamente rilevanti quando si usa Oftaquix 5 mg/ml collirio.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso della levofloxacin in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti riguardanti la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Oftaquix 5 mg/ml collirio deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici potenziali giustificano il rischio potenziale per il feto.

#### Allattamento

La levofloxacin è escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di Oftaquix non si prevedono effetti sul lattante. Oftaquix 5 mg/ml collirio deve essere somministrato durante l'allattamento solo se i benefici potenziali giustificano il rischio potenziale per il lattante.

### Fertilità

La levofloxacina non ha causato alcuna compromissione della fertilità nei ratti a esposizioni notevolmente superiori alla massima esposizione per l'uomo dopo somministrazione oculare (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Oftaquix 5 mg/ml collirio altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Nel caso in cui si presentino alcuni effetti transitori sulla vista, si consiglia al paziente di attendere la loro scomparsa prima di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Nel 10% circa dei pazienti si possono manifestare effetti indesiderati. Le reazioni sono generalmente classificate come deboli o moderate, passeggero e generalmente limitate all'occhio.

I seguenti effetti indesiderati, stimati come certamente, probabilmente o possibilmente collegati al trattamento, sono emersi nel corso delle sperimentazioni cliniche e dell'esperienza post marketing con i colliri contenenti levofloxacina (Oftaquix 5 mg/ml collirio e Oftaquix 5 mg/ml collirio, in contenitore monodose):

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): reazioni allergiche extraoculari, inclusa eruzione cutanea

Molto raro ( $< 1/10.000$ ): anafilassi

#### *Patologie del sistema nervoso*

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): cefalea

#### *Patologie dell'occhio*

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Bruciore degli occhi, diminuzione della vista e produzione di filamenti mucosi.

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Opacità palpebrale, chemosi, reazione papillare congiuntivale, edema palpebrale, disagio agli occhi, prurito agli occhi, dolore agli occhi, iniezione congiuntivale, follicoli congiuntivali, secchezza oculare, eritema palpebrale e fotofobia.

Negli studi clinici non sono stati osservati casi di precipitati corneali.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): rinite

Molto raro ( $< 1/10.000$ ): edema laringeo

### Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini siano paragonabili a quelle degli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.9 Sovradosaggio**

La quantità totale di levofloxacinina all'interno dei contenitori monodose di collirio è troppo modesta per causare effetti tossici in seguito a ingestione accidentale. Se è ritenuto necessario, il paziente può essere osservato da un punto di vista clinico e possono essere intraprese misure di supporto. In seguito ad un sovradosaggio locale di Oftaquis 5 mg/ml collirio, gli occhi possono essere lavati con acqua pulita a temperatura ambiente.

#### Popolazione pediatrica

Le azioni da intraprendere in caso di sovradosaggio sono le stesse negli adulti e nei bambini di età  $\geq 1$  anno.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, antinfettivi, fluorochinoloni.

Codice ATC: S01AE05.

La levofloxacinina è l'isomero L della sostanza medicinale racemica ofloxacinina. L'attività antibatterica dell'ofloxacinina risiede principalmente nell'isomero L.

#### Meccanismo d'azione

Come agente antibatterico della classe dei fluorochinoloni, la levofloxacinina inibisce gli enzimi batterici topoisomerasi di tipo II—DNA girasi e topoisomerasi IV. I bersagli della levofloxacinina sono, principalmente, la DNA girasi nei batteri gram-negativi e la topoisomerasi IV nei batteri gram-positivi.

#### Meccanismi di resistenza

La resistenza batterica alla levofloxacinina può svilupparsi soprattutto attraverso due meccanismi principali: una riduzione della concentrazione intrabatterica del farmaco o alterazioni degli enzimi bersaglio del farmaco. Le alterazioni del sito bersaglio sono dovute a mutazioni nei geni cromosomiali codificanti la DNA girasi (*gyrA* e *gyrB*) e la topoisomerasi IV (*parC* e *parE*; *grlA* e *grlB* in *Staphylococcus aureus*). La resistenza dovuta a una bassa concentrazione intrabatterica del farmaco può essere legata a un'alterazione delle porine della membrana esterna (OmpF), con conseguente riduzione del passaggio dei fluorochinoloni all'interno dei batteri gram-negativi, oppure alle pompe di efflusso. La resistenza mediata dalle pompe di efflusso è stata descritta in pneumococchi (PmrA), stafilococchi (NorA), anaerobi e batteri gram-negativi. Infine, nella *Klebsiella pneumoniae* e nell'*E. coli* è stata descritta una resistenza ai chinoloni mediata da plasmidi (determinata dal gene *qnr*).

#### Resistenza crociata

Può verificarsi resistenza crociata tra fluorochinoloni. Singole mutazioni possono non determinare resistenza clinica, ma le mutazioni multiple generalmente, determinano resistenza clinica a tutti i farmaci appartenenti alla classe dei fluorochinoloni. Le porine alterate della membrana esterna e i sistemi di efflusso possono avere un'ampia specificità di substrato e rappresentare il bersaglio di diverse classi di agenti antibatterici, con conseguente resistenza multipla.

#### Valori soglia

I valori soglia di MIC che separano gli organismi sensibili da quelli mediamente sensibili e gli organismi mediamente sensibili dagli organismi resistenti, in accordo con i valori soglia EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), sono i seguenti:

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

sensibili  $\leq 1$  mg/l, resistenti  $> 2$  mg/l

*Streptococcus pneumoniae*: sensibili  $\leq 2$  mg/l, resistenti  $> 2$  mg/l

*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*: sensibili  $\leq 1$  mg/l, resistenti  $> 1$  mg/l

Tutti gli altri patogeni: sensibili  $\leq 1$  mg/l, resistenti  $> 2$  mg/l

#### Spettro antibatterico

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per alcune specie selezionate, si consiglia di fare riferimento ad informazioni locali sulla resistenza, particolarmente nel

trattamento di infezioni di grave entità. Le informazioni presentate offrono quindi solo una guida approssimativa sulla possibile sensibilità dei microrganismi alla levofloxacin. Se necessario, ci si rivolga agli esperti del settore se la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità del medicinale perlomeno in alcuni tipi di infezione.

Nella tabella seguente sono elencate solamente le specie batteriche comunemente responsabili di infezioni oculari esterne, quali la congiuntivite.

Spettro antibatterico – categoria di sensibilità e caratteristiche di resistenza secondo EUCAST

<b>Categoria I: specie generalmente sensibili</b>	
<b>Microrganismi aerobi gram-positivi</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptococchi del gruppo viridans	
<b>Microrganismi aerobi gram-negativi</b>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(isolati in comunità)
<b>Altri microrganismi</b>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(il trattamento dei pazienti con congiuntivite da clamidie deve comprendere un trattamento antimicrobico sistemico concomitante)
<b>Categoria II: specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema</b>	
<b>Microrganismi aerobi gram-positivi</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
<b>Microrganismi aerobi gram-negativi</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(isolati in ospedale)

\* MSSA = ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla meticillina

\*\* MRSA = ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina

I dati sulla resistenza riportati in tabella si basano sui risultati di uno studio multicentrico di sorveglianza (studio oftalmico) sulla prevalenza della resistenza negli isolati batterici ottenuti da pazienti con infezioni oculari in Germania, nel periodo giugno-novembre 2004.

In base alla loro sensibilità in vitro e alla concentrazione plasmatica raggiunta dopo terapia sistemica, gli organismi sono stati classificati come levofloxacin-sensibili. La terapia topica raggiunge picchi più alti di concentrazione rispetto a quelli trovati nel plasma. Comunque, non è noto se o come la cinetica del farmaco dopo trattamento topico a livello oculare può modificare l'attività batterica della levofloxacin.

#### Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacodinamiche sono le stesse negli adulti e nei bambini di età  $\geq 1$  anno.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo l'instillazione oculare, la levofloxacin è ben mantenuta nel film lacrimale.

In uno studio su volontari sani, le concentrazioni medie di levofloxacin (Oftaquin 5 mg/ml in contenitore multidose conservato con benzalconio cloruro) nel film lacrimale misurate quattro e sei ore dopo la somministrazione topica sono state rispettivamente di 17,0 e 6,6  $\mu\text{g/ml}$ . Cinque di sei soggetti studiati avevano una concentrazione di 2  $\mu\text{g/ml}$  o superiore 4 ore dopo la somministrazione. Quattro di sei soggetti hanno mantenuto questa concentrazione per 6 ore dopo la somministrazione.

È stata studiata la penetrazione di Oftaquix 5 mg/ml in contenitore multidose e di ofloxacin 3 mg/ml collirio nell'umore acqueo dopo applicazione topica in 35 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di cataratta. Nell'occhio interessato è stata applicata per quattro volte una goccia dell'uno o dell'altro farmaco (1 ora, 45 min, 30 min e 15 min prima dell'intervento). La concentrazione media della levofloxacin di Oftaquix nell'umore acqueo è risultata significativamente superiore su base statistica a quella dell'ofloxacin ( $p=0,0008$ ). Per la precisione, la concentrazione della levofloxacin è stata approssimativamente il doppio della concentrazione dell'ofloxacin ( $1139,9 \pm 717,1$  ng/ml vs.  $621,7 \pm 368,7$  ng/ml).

La concentrazione di levofloxacin nel plasma è stata misurata in 15 volontari adulti sani in vari momenti, durante un trattamento della durata di 15 giorni con la soluzione Oftaquix 5 mg/ml collirio. I livelli medi di concentrazione di levofloxacin nel plasma, un'ora dopo la somministrazione, variavano da 0,86 ng/ml (1° giorno) a 2,05 ng/ml (15° giorno). La concentrazione media massima di levofloxacin pari a 2,25 ng/ml, è stata riscontrata il quarto giorno, in seguito a due giorni di somministrazioni ogni due ore, per un totale di 8 dosi al giorno. Le concentrazioni massime di levofloxacin sono aumentate da 0,94 ng/ml (1° giorno) a 2,15 ng/ml (15° giorno), quindi più di 1000 volte inferiori a quelle riportate dopo somministrazioni orali standard di levofloxacin.

Al momento attuale, non sono note le concentrazioni di levofloxacin raggiunte nel plasma a seguito di una sua applicazione negli occhi infetti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Effetti preclinici dopo instillazione di una soluzione di Oftaquix 5 mg/ml collirio sono stati osservati solo in seguito a esposizioni notevolmente superiori alla massima esposizione per l'uomo, evidenziando piccole attinenze all'uso clinico.

Studi sugli animali hanno mostrato che gli inibitori della girasi causano danni alle cartilagini articolari di organismi in accrescimento.

Come altri fluorochinoloni, la levofloxacin ha dimostrato effetti (formazione di bolle e cavità) sulla cartilagine dei ratti e dei cani in seguito ad elevate somministrazioni orali.

Non può essere esclusa una potenziale catarattogenesi non avendo a disposizione evidenze specifiche. In base a dati recenti non possono essere esclusi con certezza disturbi visivi negli animali.

#### Tossicità riproduttiva

La levofloxacin a dosi orali fino a 810 mg/kg al giorno non si è dimostrata teratogena nei ratti. Poiché è stato provato che la levofloxacin viene completamente assorbita, la cinetica è lineare. Non si notano differenze nei parametri farmacocinetici tra dosi singole e ripetute somministrate per via orale. Nei ratti l'esposizione sistemica a dosi di 810 mg/kg al giorno è approssimativamente 50.000 volte superiore a quella raggiunta negli esseri umani dopo somministrazioni di 2 gocce di Oftaquix 5 mg/ml collirio in entrambi gli occhi. Nei ratti, la dose più elevata ha causato aumento della mortalità fetale e ritardo della maturazione assieme a tossicità materna. Non sono stati osservati effetti teratogeni in conigli a cui sono state somministrate dosi massime di 50 mg/kg al giorno per via orale o di 25 mg/kg al giorno per endovena. La levofloxacin non ha causato disturbi della fertilità nei ratti a cui sono state somministrate dosi massime di 360 mg/kg al giorno per via orale, il che significa una concentrazione di plasma circa 16.000 volte superiore a quella raggiunta dopo 8 instillazioni oculari negli esseri umani.

#### Genotossicità

La levofloxacin non ha indotto mutazioni genetiche nelle cellule batteriche o dei mammiferi, ma ha provocato aberrazioni cromosomiche in vitro nelle cellule polmonari di criceto cinese (CHL), a una dose pari o superiore a 100 µg/ml, in assenza di attivazione metabolica. I test in vivo non hanno dimostrato alcun potenziale genotossico.

#### Potenziale fototossico

Studi sui topi dopo somministrazioni orali e per via endovenosa hanno dimostrato l'attività fototossica della levofloxacin solo in caso di dosi molto elevate. Non è stato osservato alcun potenziale di fotosensibilizzazione cutanea, né di fototossicità cutanea dopo l'applicazione di una soluzione oftalmica di

levofloxacinina al 3% sulla pelle rasata di cavie. La levofloxacinina non ha dimostrato alcun potenziale genotossico in un saggio fotomutageno, mentre in uno studio di fotocarcinogenicit  ha ridotto lo sviluppo tumorale.

#### Potenziale carcinogeno

In uno studio di carcinogenicit  a lungo termine nei ratti, la levofloxacinina non ha manifestato alcun potenziale carcinogeno o tumorigeno in seguito ad una somministrazione quotidiana nella dieta di una dose massima di circa 100 mg/kg al giorno per un periodo di 2 anni.

#### Valutazione del Rischio Ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

La concentrazione ambientale prevista calcolata ( $PEC_{\text{Surfacewater}}$ ) per Oftaquix 5 mg/ml collirio   sotto il limite di azione di 0,01  $\mu\text{g/l}$  e il valore  $\text{LogKow}$  della levofloxacinina   sotto il limite di azione di 4,5.

  estremamente improbabile che Oftaquix 5 mg/ml collirio rappresenti un rischio per l'ambiente, perch  nessun altro problema ambientale appare sussistere per questo prodotto e per il suo principio attivo levofloxacinina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Soluzione diluita di sodio idrossido o acido cloridrico diluito

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilit **

In assenza di studi di incompatibilit , questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validit **

2 anni

Dopo la prima apertura della busta: 3 mesi.

Dopo questo lasso di tempo gettare via i contenitori monodose non usati.

Dopo il primo uso: gettare via immediatamente il contenitore monodose aperto con gli eventuali residui della soluzione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella busta originale per tenerlo al riparo dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitori monodose in polietilene a bassa densit  (LDPE).

I contenitori monodose in striscia da dieci sono confezionati in una busta in pellicola di alluminio-polietilene rivestita di carta.

Confezioni: 10 x 0,3 ml, 20 x 0,3 ml, 30 x 0,3 ml e 60 x 0,3 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Santen OY  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlandia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

035728029 (10 x 0,3 ml)  
035728031 (20 x 0,3 ml)  
035728043 (30 x 0,3 ml)  
035728056 (60 x 0,3 ml)

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14/02/2008  
Data del rinnovo più recente: 20/06/2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**