

7. oktober 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Xiflodrop, øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28420

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Xiflodrop

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver ml opløsning indeholder 5,45 mg moxifloxacinhydrochlorid svarende til 5 mg moxifloxacin.

Hver øjendråbe indeholder 190 mikrogram moxifloxacin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Øjendråber, opløsning

Klar, grønlig-gul opløsning.

Osmolaliteten af produktet er 290 mOsmol / Kg ± 5% og pH er mellem.6.3 og 7.3.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Topikal behandling af purulent bakteriel konjunktivitis forårsaget af moxifloxacin-følsomme stammer (se pkt. 4.4 og 5.1). Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Anvendelse til voksne, inklusive ældre (≥ 65 år)

Dosis er 1 dråbe i det pågældende øje/de pågældende øjne 3 gange daglig.

Normalt vil der ske en forbedring inden for 5 dage, og derefter fortsættes behandling i yderligere 2-3 dage. Hvis der ikke ses nogen forbedring inden for 5 dages behandling, bør diagnosen og/eller behandlingen revurderes. Behandlingsvarigheden afhænger af sygdommens sværhedsgrad og infektionens kliniske og bakteriologiske forløb.

Pædiatriske patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig.

**Administration**

Kun til okulær anvendelse. Må ikke anvendes til injektion. Xiflodrop 5 mg/ml øjendråber, opløsning må ikke injiceres subkonjunktivalt eller direkte i øjets forreste kammer.

For at undgå kontamination af øjendråbeflaskens spids og opløsningen skal man være opmærksom på ikke at berøre øjenlåget, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken.

For at undgå, at dråberne absorberes via næseslimhinden, især hos spædbørn og børn, bør den nasolacrimale kanal holdes lukket med fingeren i 2-3 minutter efter anvendelse af dråberne. Hvis sikkerhedsringen omkring hætten er løs, efter at hætten er fjernet, skal den tages af, før øjendråberne tages i brug.

Ved anvendelse af mere end et topikalt øjen-præparat skal indgivelsen af de forskellige lægemidler foregå med mindst 5 minutters mellemrum. Øjensalver skal påføres til sidst

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre quinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Alvorlige og enkelte tilfælde af fatale allergiske (anafylaktiske) reaktioner, nogle allerede efter den første dosis, er rapporteret hos patienter i systemisk behandling med quinoloner. Nogle reaktioner blev ledsaget af kardiovaskulært kollaps, bevidsthedstab, angioødem (inklusive strube- spiserørs- eller ansigtsødem), luftvejsobstruktion, dyspnø, urticaria og kløe (se pkt. 4.8).

Hvis der opstår en allergisk reaktion på moxifloxacin, skal behandlingen afbrydes. Alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner over for moxifloxacin eller et af de øvrige indholdsstoffer kan kræve omgående behandling. Ilt- og luftvejsbehandling bør gives, hvis det er klinisk indiceret.

I lighed med andre antiinfektionsmidler kan langvarig anvendelse resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer, herunder svampe. Hvis der opstår en superinfektion, skal behandling med produktet afbrydes og alternativ behandling indledes.

Inflammation og ruptur af sener kan forekomme ved systemisk behandling med fluorquinolon, herunder moxifloxacin, især hos ældre patienter og personer i samtidig behandling med kortikosteroider. Efter oftalmisk administration af Xiflodrop er plasmakoncentrationerne af moxifloxacin meget lavere, end de er efter terapeutiske orale doser af moxifloxacin (se pkt. 4.5 og 5.2). Imidlertid bør der udvises forsigtighed, og behandlingen med Xiflodrop skal seponeres ved de første tegn på seneinflammation (se pkt. 4.8).

Der findes kun meget begrænsede data vedrørende sikkerhed og effekt af moxifloxacin til behandling af konjunktivitis hos nyfødte. Derfor anbefales brugen af dette lægemiddel ikke til behandling af konjunktivitis hos nyfødte.

Moxifloxacin bør ikke anvendes til profylaktisk eller empirisk behandling af gonococcal konjunktivitis, herunder gonococcal ophthalmia neonatorum, på grund af forekomsten af fluoroquinolon-resistent *Neisseria Gonorrhoeae.* Patienter med øjeninfektioner forårsaget af *Neisseria gonorrhoeae* bør modtage passende systemisk behandling.

Lægemidlet anbefales ikke til behandling af *Chlamydia trachomatis* hos patienter under 2 år, da det ikke er undersøgt i disse patienter. Patienter over 2 år med øjeninfektioner forårsaget af *Chlamydia trachomatis*, bør modtage passende systemisk behandling.

Nyfødte med ophthalmia neonatorum bør modtage passende behandling for deres sygdom, f.eks. systemisk behandling ved tilfælde forårsaget af *Chlamydia trachomatis* eller *Neisseria gonorrhoeae.*

Patienter bør rådes til ikke at bære kontaktlinser, hvis de har tegn og symptomer på en bakteriel okulær infektion.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med moxifloxacin. På grund af den lave systemiske koncentration af moxifloxacin ved topikal okulær administration af lægemidlet (se pkt. 5.2) er det usandsynligt, at der vil forekomme lægemiddelinteraktioner.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende anvendelse af moxifloxacin hos gravide kvinder. Der forventes dog ingen virkning på graviditeten, da den systemiske eksponering for moxifloxacin er ubetydelig. Lægemidlet kan anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om moxifloxacin udskilles i modermælk. Dyrestudier har vist udskillelse af små mængder i modermælk efter oral administration af moxifloxacin. Ved terapeutiske doser af moxifloxacin forventes der dog ingen effekt på det ammede barn. Lægemidlet kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke udført undersøgelser for at vurdere virkningen af okulær administration af Xiflodrop på fertiliteten.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Xiflodrop påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Det gælder for alle øjendråber, at der kan forekomme kortvarigt sløret syn eller andre synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis der opstår sløret syn ved inddrypning, bør patienten vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

 Oversigt over sikkerhedsprofil

I kliniske undersøgelser med 2.252 patienter blev moxifloxacin administreret op til 8 gange daglig, og 1.900 af disse patienter blev behandlet 3 gange daglig. Den samlede sikkerhedspopulation, der fik lægemidlet, udgjorde 1.389 patienter fra USA og Canada, 586 patienter fra Japan og 277 patienter fra Indien. Ingen alvorlige oftalmologiske eller systemiske bivirkninger relateret til lægemidlet blev rapporteret i nogle af de kliniske undersøgelser. Den hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkning af lægemidlet var øjenirritation og -smerte, der forekom hos i alt 1 til 2 %. Disse bivirkninger var milde hos 96 % af de patienter, der oplevede dem, hvoraf kun 1 patient afbrød behandling som følge.

Opsummering af bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er klassificeret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for de forskellige grupper af hyppighed er bivirkningerne opgjort i faldende orden efter alvorlighed.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Nedsat hæmoglobin |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhed |
| Nervesystemet | Ikke almindeligSjældenIkke kendt | HovedpineParæstesiSvimmelhed |
| Øjne | AlmindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt | Øjensmerter, øjenirritationPunktat keratit, øjentørhed, konjunktival blødning, okulær hyperæmi, øjenkløe, hævelse af øjet, ubehag i øjetDefekt i corneaepitelet, cornealidelse, konjunktivitis, øjenlågsbetændelse, hævelse af øjet, konjunktival hævelse, sløret syn, nedsat skarpsyn, astenopi, øjenlågserytemEndophthalmitis, ulcerøs keratit, cornealæsion, korneal abrasion, øget intraokulært tryk, uklarheder i cornea, corneainfiltration, corneaaflejringer, øjenallergi, keratitis, corneahævelse, fotofobi, øjenlågshævelse, øget tåredannelse, øjensekretion, abnorm følelse i øjet |
| Hjerte | Ikke kendt | Palpitationer |
| Luftveje, thorax og mediastinum | SjældenIkke kendt | Nasalt ubehag, faryngolaryngeal smerte, følelse af fremmedlegeme (hals)Dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke almindeligSjældenIkke kendt | DysgeusiOpkastningKvalme |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Forhøjet alanin-aminotrans­ferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase |
| Hud og subkutane væv | Ikke kendt | Erytem, udslæt, pruritus, urticaria |

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Alvorlige og enkelte tilfælde af fatale allergiske (anafylaktiske) reaktioner, nogle allerede efter den første dosis, er rapporteret hos patienter i systemisk behandling med quinoloner. Nogle reaktioner blev ledsaget af kardiovaskulært kollaps, bevidsthedstab, angioødem (inklusive strube- spiserørs- eller ansigtsødem), luftvejsobstruktion, dyspnø, urticaria og kløe (se pkt. 4.4).

Ruptur af sener i skulder, hånd, akillessene eller andre sener, der krævede kirurgisk reparation eller resulterede i forlænget invaliditet, er blevet rapporteret hos patienter i systemisk behandling med fluorquinoloner. Undersøgelser og erfaringer efter markedsføring med patienter i systemisk behandling med fluorquinoloner tyder på, at risikoen for disse rupturer muligvis er øget hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider, især ældre patienter, samt i svært belastede sener, herunder akillessener (se pkt. 4.4.)

Pædiatriske patienter

Kliniske undersøgelser har vist, at moxifloxacin er sikker til pædiatriske patienter, herunder nyfødte. Hos patienter under 18 år var de to hyppigste bivirkninger øjenirritation og øjensmerter begge med en hyppighedsrate på 0,9 %.

Baseret på data fra kliniske undersøgelser med pædiatriske patienter, herunder nyfødte (se pkt. 5.1), svarer typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos pædiatriske patienter til bivirkningerne set hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med moxifloxacin. Den begrænsede plads i den konjunktivale sæk udelukker praktisk taget overdosering med moxifloxacin.

Den totale mængde af moxifloxacin i en enkelt flaske er for lille til at inducere bivirkninger ved utilsigtet indtagelse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: S 01 AE 07. Ophthalmologica; antiinfectiva, andre antiinfectiva.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Virkningsmekanisme:

Moxifloxacin, et 4. generations fluoroquinolon, hæmmer DNA-gyrase og topoisomerase IV, der er nødvendig for bakteriel DNA-replikation, -reparation og -rekombination.

Resistens:

Resistens over for fluoroquinoloner, herunder moxifloxacin, opstår generelt ved kromosommutationer i generne der koder for DNA-gyrase og topoisomerase IV. I Gram-negative bakterier kan resistens over for moxifloxacin skyldes mutationer i gensystemet *mar* (multiple antibiotic resistance) og *qnr* (quinolone resistance). Resistens er også forbundet med ekspression af bakterieeffluksproteiner og inaktiverende enzymer. Krydsresistens med beta-lactamer, makrolider og aminoglykosider forventes ikke pga. forskelle i virkningsmåde.

Breakpoints for følsomhedsanalyse

Der er ingen farmakologiske data, som korrelerer med det kliniske udfald for moxifloxacin givet som topikalt middel. Som følge heraf foreslår European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) følgende epidemiologiske afskæringsværdier (ECOFF mg/l), som er udledt af MIC-fordelingskurver for at angive følsomhed over for topikalt moxifloxacin:

 *Corynebacterium* ND

 *Staphylococcus* *aureus*  0,25 mg/l

 *Staphylococcus*, coag-neg. 0,25 mg/l

 *Streptococcus* *pneumoniae* 0,5 mg/l

 *Streptococcus pyogenes*  0,5 mg/l

 *Streptococcus, viridans*-gruppe0,5 mg/l

 *Enterobacter* spp. 0,25 mg/l

 *Haemophilus* *influenzae* 0,125 mg/l

 *Klebsiella* spp. 0,25 mg/l

 *Moraxella* *catarrhalis* 0,25 mg/l

 *Morganella* *morganii* 0,25 mg/l

 *Neisseria gonorrhoeae*  0,032 mg/l

 *Pseudomonas* *aeruginosa* 4 mg/l

 *Serratia* *marcescens* 1 mg/l

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tid for udvalgte arter, og lokale oplysninger om resistens anbefales, særligt i tilfælde af svære infektioner. Der bør i nødvendigt omfang søges ekspertrådgivning, hvis den lokale prævalens af resistens er af sådan karakter, at moxifloxacins virkning ved nogle typer infektioner er tvivlsom.

|  |
| --- |
| **ALMINDELIGT FØLSOMME ARTER** |
| **Aerobe Gram-positive mikroorganismer:***Corynebacterium-*arter inklusive*Corynebacterium diphtheriae**Staphylococcus aureus* (methicillin-følsomme)*Streptococcus pneumoniae**Streptococcus pyogenes**Streptococcus viridans-*gruppe**Aerobe Gram-negative mikroorganismer:***Enterobactercloacae**Haemophilus influenzae**Klebsiella oxytoca**Moraxella catarrhalis**Serratia marcescens***Anaerobe mikroorganismer:***Proprionibacterium acnes***Andre mikroorganismer:***Chlamydia trachomatis* |

|  |
| --- |
| **ARTER FOR HVILKE ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM** |
| **Aerobe Gram-positive mikroorganismer:***Staphylococcus aureus* (methicillin-resistente)*Staphylococcus,* koagulase-negative arter (methicillin-resistente)**Aerobe Gram-negative mikroorganismer:***Neisseria gonorrhoeae***Andre mikroorganismer:**Ingen |

|  |
| --- |
| **ORGANISMER MED MEDFØDT RESISTENS** |
| **Aerobe Gram-negative mikroorganismer:***Pseudomonas aeruginosa***Andre mikroorganismer:**Ingen |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Efter topikal okulær administration af moxifloxacin blev moxifloxacin absorberet i det systemiske kredsløb. Plasmakoncentrationer af moxifloxacin blev målt i 21 mandlige og kvindelige forsøgspersoner, som blev behandlet med bilateral, topikal okulær dosering af lægemidlet 3 gange daglig i 4 dage. Det gennemsnitlige steady-state Cmax og AUC var henholdsvis 2,7 ng/ml and 41,9 ng·time/ml. Disse eksponeringsværdier er cirka 1.600 og 1.200 gange lavere end det gennemsnitlige Cmax og AUC, der er rapporteret efter terapeutisk oral indtagelse af moxifloxacin. Plasmahalveringstiden for moxifloxacin blev vurderet til at være 13 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Effekter i ikke-kliniske undersøgelser blev udelukkende observeret ved eksponering, der i væsentlig grad oversteg den maksimale humane eksponering administreret i øjet, hvilket indikerer ringe relevans for den kliniske anvendelse.

Som øvrige quinoloner var moxifloxacin også genotoksisk *in vitro* i bakteriers og pattedyrs celler. Da disse virkninger kan føres tilbage til interaktion med bakterie-gyrase og, ved betydeligt højere koncentrationer, til interaktion med topoisomerase II i pattedyrsceller, kan der forventes en tærskelkoncentration for genotoksicitet. *In vivo*-tests viste ingen tegn på genotoksicitet på trods af høje doser af moxifloxacin. De terapeutiske doser til humant brug giver derfor en tilstrækkelig sikkerhedsmargin. Der blev ikke observeret tegn på karcinogen effekt i en initierings- og promoveringsmodel i rotter.

Til forskel fra andre quinoloner viste moxifloxacin ingen fototoksiske og fotogenotoksiske egenskaber i omfattende *in vitro-* og *in vivo-*undersøgelser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumchlorid

Borsyre

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

Kasseres 4 uger efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Gennemsigtig, steriliseret 10 ml LDPE flaske med LDPE dråbespids og HDPE børnesikret skruelåg, bestående af en naturlig, lavdensitetspolyethylen ophthalmisk dispenser med en forseglet dråbespids og en to-delt hvid-polyethylen med højdensitet lukkehætte tavle.

Flasken indeholder 5 ml øjendråber, opløsning.

Pakningsstørrelser: Karton med 1 flaske.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Bausch + Lomb Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Ireland

**Repræsentant**

Pharmathen S.A.

Dervenakion str. 6

153 51, Pallini, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 50964

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 29. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 7. oktober 2021