

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levonicopto 5 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml (28 droppar) ögondroppar, lösning innehåller levofloxacinhemihydrat motsvarande 5 mg levofloxacin (motsvarande 0,18 mg/droppe).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning, i endosbehållare.
Klar, ljusgul till ljus grön gul lösning.
pH: 6,0-7,0; osmolalitet: 260-340 mOsm/kg H₂O.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Levonicopto är avsett vuxna och barn från 1 års ålder för lokal behandling av bakteriella infektioner i främre ögonsegmentet orsakade av levofloxacin känsliga mikroorganismer (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

1–2 droppar droppas in i det infekterade ögat/ögonen varannan vaken timme upp till 8 gånger per dag under de första 2 dagarna, och därefter 4 gånger om dagen under dag 3 till och med dag 5.

Vid samtidig användning av annat läkemedel i ögat ska man vänta minst 15 minuter innan man applicerar nästa läkemedel.

Behandlingstiden beror på ögonsjukdomens svårighetsgrad och infektionens kliniska och bakteriella förlopp. Vanlig behandlingstid är 5 dagar.

Säkerhet och effekt för behandling av hornhinnėsår och ophthalmia neonatorum har inte fastställts.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrisk population

Doseringen för barn från 1 års ålder är samma som för vuxna.

Säkerhet och effekt för Levonicoptoför barn från 1 års ålder har fastställts.

Säkerhet och effekt för Levonicopto för barn under 1 års ålder har inte fastställts. Inga studier finns tillgängliga.

Administreringssätt

Levonicopto är endast avsett för okulär användning.

En endosbehållare innehåller tillräckligt med lösning för att behandla båda ögonen. Ögondropparna ska används omedelbart efter att endosbehållaren har öppnats. Endosbehållaren ska kastas efter användning.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4. Varningar och försiktighet

Levonicopto ska inte injiceras subkonjunktivalt. Lösningen ska inte heller appliceras direkt i främre ögonkammaren.

Systemiska fluorokinoloner har förknippats med överkänslighetsreaktioner, även efter endast en dos. Behandlingen ska avbrytas om en överkänslighetsreaktion mot levofloxacin uppträder.

Seninflammation och senruptur kan inträffa under behandling med systemiska fluorokinoloner inklusive levofloxacin, särskilt hos äldre patienter och de som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Försiktighet ska därför iakttas och behandlingen med levofloxacin ska avbrytas vid första tecken på seninflammation (se avsnitt 4.8).

Långvarig behandling kan i likhet med andra medel mot infektioner leda till en överväxt av icke-känsliga organismer, inklusive svamp. Om infektionen förvärras, eller om ingen klinisk förbättring går att påvisa inom rimlig tid, ska behandlingen avbrytas och annan behandling sättas in. Om klinisk bedömning visar att patienten bör undersökas ska detta ske med förstöringshjälpmedel, såsom biomikroskopi med spaltlampa eller, i tillämpliga fall, fluoresceinfärgning.

Patienter med bakterieinfektioner i främre delen av ögat bör inte bära kontaktlinser.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar.

Eftersom maximala plasmakoncentrationer av levofloxacin efter okulär administrering är minst 1 000 gånger lägre än de som rapporterats efter vanliga orala doser, saknar de interaktioner som anges vid systemisk användning sannolikt klinisk relevans vid användning av Levonicopto.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med levofloxacin saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Levonicopto ska användas under graviditet endast om den potentiella behandlingsnyttan överväger de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Levofloxacin utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av Levonicopto förväntas dock inga effekter på det ammade barnet. Levonicopto ska endast användas under amning om den potentiella behandlingsnyttan överväger de potentiella riskerna för det ammade barnet.

Fertilitet

Levofloxacin orsakade inte nedsatt fertilitet hos råttor vid exponeringar avsevärt högre än den maximala humana exponeringen efter okulär administrering (se avsnitt 5.3).

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levonicopto har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vid tillfälliga synstörningar ska patienten rådas att inte köra bil eller använda maskiner tills sådana symtom har försvunnit.

4.8. Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas få biverkningar. Dessa är vanligtvis lindriga till måttliga, övergående och i allmänhet begränsade till ögat.

Följande biverkningar som bedömts som definitivt, troligen eller möjligen relaterade till behandlingen har rapporterats i kliniska prövningar samt efter godkännande för försäljning av ögondroppar som innehåller levofloxacin.

Biverkningar listas nedan, sorterade enligt MedDRA efter organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande:

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet			Extraokulära allergiska reaktioner, inklusive hudutslag	Anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		

Ögon	Sveda i ögonen, synnedsättning och ögonsekretion	Hopklibbade ögonlock, kemos, konjunktival papillär reaktion, ögon locksödem, okulärt obehag, okulär klåda, okulär smärta, konjunktival rodnad, bindhinnefolliklar, torra ögon, ögonlocksrodnad och fotofobi*		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit		Larynxödem

*Hornhinneavlagringar har inte observerats i kliniska studier.

Ytterligare biverkningar som har setts vid systemisk användning av den aktiva substansen (levofloxacin) och som eventuellt även kan förekomma med Levonicopto:

Rupturer av axel-, hand-, akillessenan eller andra senor som krävde kirurgisk behandling eller ledde till långvarigt handikapp har rapporterats hos patienter som får systemiska fluorokinoloner. Studier och erfarenheter efter marknadsföring med systemiska kinoloner indikerar att risken för dessa rupturer kan öka hos patienter som får kortikosteroider, särskilt hos äldre patienter och i senor under hög belastning, inklusive hälsenan (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad för biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket.

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Den totala mängden levofloxacin i en endosbehållare är för liten för att orsaka toxiska effekter till följd av ett oavsiktligt oralt intag. Om det bedöms nödvändigt kan patienten observeras kliniskt och stödåtgärder vidtas. Efter lokal överdosering av Levonicopto kan ögonen spolras med rent rumstempererat kranvatten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid ögonsjukdomar, antiinfektiva medel, fluorokinoloner, ATC-kod: S01AE05

Levofloxacin är L-isomeren i den racemiska läkemedelssubstansen ofloxacin. Ofloxacins antibakteriella verkan härrör främst från L-isomeren.

Verkningsmekanism

I egenskap av en antibakteriell fluorokinolon hämmar levofloxacin bakteriella topoisomeraser av typ II (DNA-gyras) och topoisomeras IV. Levofloxacin verkar främst mot DNA-gyras i gramnegativa bakterier och topoisomeras IV i grampositiva bakterier.

Resistensmekanismer

Bakteriell resistens mot levofloxacin utvecklas huvudsakligen enligt två huvudmekanismer, nämligen en minskning av ett läkemedels intrabakteriella koncentration samt förändringar i ett av läkemedlets målenzymer. Ett förändrat målställe är ett resultat av mutationer i kromosomgenerna som kodar DNA-gyras (*gyrA* och *gyrB*) och topoisomeras IV (*parC* och *parE*, *grlA* och *grlB* i *Staphylococcus aureus*). Resistens orsakad av låg intrabakteriell läkemedelskoncentration uppstår antingen till följd av förändrade poriner i ytermembranet (OmpF) vilket leder till minskat inflöde av fluorokinoloner i gramnegativa bakterier eller till följd av effluxpumpar. Utflödesmedierad resistens har beskrivits för pneumokocker (PmrA), stafylokocker (NorA), anaeroba bakterier och gramnegativa bakterier. Slutligen har plasmidmedierad resistens mot kinoloner (bestäms av *qnr*-genen) rapporterats för *Klebsiella pneumoniae* och *E.coli*.

Korsresistens

Korsresistens mellan fluorokinoloner kan förekomma. Enskilda mutationer kanske inte resulterar i klinisk resistens, men flera mutationer resulterar generellt i klinisk resistens mot alla läkemedel i fluorokinolonklassen. Förändrade poriner i ytermembranet och effluxsystem kan ha en bred substratspecificitet och omfatta flera klasser av antibakteriella medel, vilket leder till multiresistens.

Tolkningskriterier för känslighetstestning

Det finns inga tolkningskriterier.

Antibakteriellt spektrum

Prevalensen av förvärvad resistens kan hos vissa arter variera geografiskt och med tiden. Lokal information om resistens är därför önskvärt vid behandling av svåra infektioner. Nedanstående information ger således endast ungefärliga riktlinjer för sannolikheten att olika mikroorganismer kommer att vara känsliga för levofloxacin eller inte.

Expertråd ska vid behov inhämtas om den lokala prevalensen av resistens är sådan att nyttan av att använda medlet för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Endast de bakteriestammar som vanligen orsakar yttre ögoninfektioner, som konjunktivit, presenteras i följande tabell.

Kategori I: Vanligen känsliga arter
Aeroba, grampositiva mikroorganismer
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)*</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokocker i viridansgruppen
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Övriga mikroorganismer
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Kategori II: Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem
Aeroba, grampositiva mikroorganismer
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)**</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* MSSA = meticillinkänsliga stammar av *Staphylococcus aureus*

** MRSA = meticillinresistenta stammar av *Staphylococcus aureus*

Vid lokal behandling uppnås högre toppkoncentrationer än de som återfinns i plasma. Det är dock inte känt om eller hur läkemedlets kinetik efter lokal applicering i ögat kan förändra den antibakteriella aktiviteten hos levofloxacin.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Efter okulär applicering bibehålls relevanta levofloxacinnivåer i tårfilmen.

I en studie på friska frivilliga uppmättes genomsnittliga levofloxacin-koncentrationer i tårfilmen på 17,0 µg/ml och 6,6 µg/ml 4 respektive 6 timmar efter lokal dosering (levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar i flerdosbehållare med bensalkoniumklorid som konserveringsmedel). Fem av sex försökspersoner hade koncentrationer på 2 µg/ml eller mer 4 timmar efter dosering, och fyra av sex hade kvar denna koncentration 6 timmar efter doseringen.

Penetrationen av lokalt applicerat levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar i flerdosbehållare och ofloxacin 3 mg/ml ögondroppar till kammarvatten studerades hos 35 patienter som genomgick kataraktkirurgi. En droppe av respektive läkemedel administrerades fyra gånger i det öga som skulle opereras (1 timme, 45 minuter, 30 minuter och 15 minuter före operationen). Den genomsnittliga koncentrationen av levofloxacin från levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar i kammarvattnet var statistiskt signifikant högre än för ofloxacin ($p = 0,0008$). Den var cirka två gånger högre än för ofloxacin ($1\,139,9 \pm 717,1$ ng/ml jämfört med $621,7 \pm 368,7$ ng/ml).

Levofloxacinkoncentrationen i plasma uppmättes hos 15 friska vuxna frivilliga vid olika tidpunkter under en 15-dagarskur med levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar, lösning. Den genomsnittliga levofloxacinkoncentrationen i plasma 1 timme efter doseringen varierade från 0,86 ng/ml dag 1 till 2,05 ng/ml dag 15. Den högsta maximala levofloxacinkoncentrationen, 2,25 ng/ml, uppmättes dag 4 efter 2 dagars dosering varannan timme med sammanlagt 8 doser per dag. De maximala levofloxacinkoncentrationerna ökade från 0,94 ng/ml dag 1 till 2,15 ng/ml dag 15, vilket är mer än 1 000 gånger lägre än de som redovisats efter vanliga orala doser av levofloxacin.

Plasmakoncentrationerna av levofloxacin efter applicering i infekterade ögon är ännu inte kända.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I icke-kliniska studier sågs effekter efter applicering av levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar, lösning enbart vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering, vilket tyder på ringa klinisk relevans.

I djurstudier har gyreshämmare visats orsaka tillväxtrubbningar i vikt bärande leder.

I likhet med andra fluorokinoloner har levofloxacin uppvisat effekter på brosk (blåsor och hålor) hos råttor och hundar efter höga orala doser.

Kataraktframkallande egenskaper kan inte uteslutas då specifika studier saknas.

Synrubbningar hos djur kan med säkerhet uteslutas baserat på tillgängliga data.

Reproduktionstoxicitet

Levofloxacin var inte teratogent hos råttor vid orala doser upp till 810 mg/kg/dag. Eftersom det har visats att levofloxacin absorberas fullständigt är dess kinetik linjär. Inga avvikelser observerades i de farmakokinetiska parametrarna mellan enstaka och multipla orala doser. Systemisk exponering hos råttor som getts doser på 810 mg/kg/dag var cirka 50 000 gånger högre än den som uppnås hos människa efter doser på 2 droppar levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar, lösning i båda ögonen. Hos råttor orsakade den högsta dosen ökad fetal mortalitet och fördröjd fetal mognad som kan kopplas till maternell toxicitet.

Ingen teratogen effekt observerades hos kaniner som fick upp till 50 mg/kg/dag oralt eller 25 mg/kg/dag intravenöst.

Levofloxacin orsakade inte nedsatt fertilitet hos råttor vid orala doser upp till 360 mg/kg/dag. Detta motsvarar cirka 16 000 gånger högre plasmakoncentrationer än vad som uppnås efter 8 okulära doser till människa.

Gentoxicitet

Levofloxacin framkallade inga mutationer i bakterier eller däggdjursceller, men framkallade kromosomavvikelser i lungceller från kinesisk hamster (CHL) *in vitro* från 100 µg/ml i avsaknad av metabolisk aktivering. *In vivo*-tester visade inte någon genotoxisk potential.

Fototoxisk potential

Studier på möss efter både oral och intravenös dosering visade att levofloxacin hade en fototoxisk effekt endast vid mycket höga doser. Ingen potential för kutan fotosensibilisering eller fototoxicitet i huden observerades efter applicering av en

3 % oftalmisk levofloxacinlösning på rakad marsvinshud. Levofloxacin uppvisade ingen genotoxisk potential i en fotomutagen analys, och minskade tumöruppkomsten i ett fotokarcinogenicitetstest.

Karcinogen potential

I en långtidsstudie av karcinogenicitet hos råttor uppvisade levofloxacin ingen karcinogen eller tumörframkallande potential efter en daglig administrering via födan av upp till 100 mg/kg/dag i 2 år.

Miljöriskbedömning

Den beräknade förväntade miljökoncentrationen ($PEC_{ytvatten}$) för levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar, lösning är under verkningsgränsen 0,01 µg/l och LogKow-värdet för levofloxacin är under verkningsgränsen 4,5.

Det är ytterst osannolikt att detta läkemedel skulle utgöra en risk för miljön eftersom inga andra miljöfarhågor är uppenbara för denna produkt och dess aktiva substans levofloxacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
natriumhydroxid (E524)/saltsyra (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år.

Efter öppnande av skyddspåsen: Förvara endosbehållarna i skyddspåsen och använd dem inom 10 dagar.

Efter öppnande av endosbehållaren: Använd endosbehållaren omedelbart och kasta den efter användning.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara behållaren i påsen. Ljuskänsligt.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare (LDPE) fyllda med 0,3 ml lösning. Behållarna ligger i polyetentereftalat/aluminium/polyeten-påsar med 5 eller 10 endosbehållare. Förpackningar om 10, 20, 30 eller 60 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
145 64 Kifisia
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63902

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-04-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-05