

 03. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levonicopto, øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder**

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

33177

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levonicopto

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml (28 dråber) øjendråber, opløsning, indeholder levofloxacinhemihydrat svarende til 5 mg levofloxacin (svarende til 0,18 mg/dråbe).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder

Klar, lysegul til lys grøngul opløsning.

pH: 6,0-7,0; osmolaritet: 260-340 mOsm/kg H2O.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Levonicopto er indiceret til voksne og børn på 1 år eller derover til topisk behandling af bakterielle infektioner i øjeæblets forreste kammer, der er forårsaget af levofloxacin-følsomme mikroorganismer (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De officielle retningslinjer for passende brug af antibakterielle lægemidler bør tages med i overvejelserne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Alle patienter dryppes med en eller to dråber i de(t) påvirkede øje/øjne hver anden time op til 8 gange daglig i de vågne timer i de to første dage og derefter fire gange daglig fra tredje dag til og med femte dag.

Hvis der samtidig anvendes anden topisk øjenmedicin, skal inddrypningen foregå med mindst 15 minutters interval.

Behandlingens varighed afhænger af sygdommens sværhedsgrad og af det kliniske og bakteriologiske infektionsforløb. Sædvanligvis varer behandlingen 5 dage.

Sikkerhed og virkning ved behandling af sår på cornea og ophthalmia neonatorum er ikke klarlagt.

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosering til ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Doseringen er den samme hos voksne og børn i alderen ≥1 år.

Sikkerheden og virkningen af Levonicopto hos børn i alderen ≥1 år er fastslået.

Sikkerheden og virkningen af Levonicopto hos børn i alderen <1 år er endnu ikke fastslået. Der foreligger ingen data.

Administration

Levonicopto er udelukkende til okulær anvendelse.

En enkeltdosisbeholder indeholder tilstrækkelig opløsning til behandling af begge øjne.

Øjendråberne skal anvendes umiddelbart efter, at enkeltdosisbeholderen er åbnet første gang.

Den brugte enkeltdosisbeholder skal kasseres.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Levonicopto må ikke injiceres subkonjunktivalt. Opløsningen må ikke indgives direkte i øjets forreste kammer.

Systemiske fluoroquinoloner har været forbundet med overfølsomhedsreaktioner, selv efter en enkelt dosis. Hvis der ses en allergisk reaktion i forbindelse med levofloxacin, skal behandlingen afbrydes.

Seneinflammation og seneruptur kan forekomme ved systemisk behandling med fluorquinolon, inklusive levofloxacin, især hos ældre patienter og patienter, der samtidigt behandles med kortikosteroider. Der skal derfor udvises forsigtighed, og behandling med Levonicopto bør seponeres ved de første tegn på seneinflammation (se pkt. 4.8).

I lighed med andre antiinfektiva kan anvendelse gennem længere tid føre til en overvækst af ikke-følsomme organismer, herunder svampe. Såfremt der opstår en forværring af infektionen, eller hvis der ikke indtræder en klinisk forbedring inden for en rimelig tid, skal behandlingen seponeres, og anden behandling indledes. Når det skønnes klinisk relevant, skal patienten undersøges ved hjælp af forstørrelsesteknik, f.eks. spaltelampebiomikroskopi og, såfremt det anses for hensigtsmæssigt, farvning med fluorescein.

Patienter med bakterielle infektioner i øjets forreste kammer må ikke bære kontaklinser.

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med levofloxacin 5 mg/ml øjendråber.

Da de maksimale plasmakoncentrationer af levofloxacin efter okulær indgift er mindst 1000 gange lavere end dem, der er rapporteret efter standard oral dosering, er det usandsynligt, at interaktioner nævnt i forbindelse med systemisk anvendelse er klinisk relevante i forbindelse med Levonicopto.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af levofloxacin hos gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Levonicopto bør derfor kun anvendes under graviditeten, hvis de forventede fordele opvejer risikoen for fostret.

Amning

Levofloxacin udskilles i human mælk. Der forventes dog ingen påvirkning af det ammede barn ved terapeutiske doser af Levonicopto. Levonicopto bør kun anvendes i ammeperioden, hvis de forventede fordele opvejer den mulige risiko for det ammede barn.

Fertilitet

Levofloxacin fremkaldte ingen svækket fertilitet hos rotter ved eksponeringer betydeligt over den maksimale eksponering hos mennesker efter okulær administration (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Levonicopto påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Hvis forbigående synspåvirkning forekommer, så skal patienten orienteres om at vente, indtil synet igen er normalt, før han/hun fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Cirka 10 % af patienterne kan forvente at opleve bivirkninger. Bivirkningerne er sædvanligvis milde eller moderate, forbigående og generelt begrænset til øjet.

Følgende bivirkninger, som vurderes at have en sikker, sandsynlig eller mulig sammenhæng med behandlingen, er rapporteret i kliniske studier og efter markedsføringen af øjendråber med levofloxacin.

Bivirkninger er anført nedenfor, sorteret efter MedDRA-organklasse og hyppighed.

Hyppighed defineres som følger:

Almindelige (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)

Sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjældne (<1/10.000)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** |
| **Immunsystemet** |  |  | Ekstraokulære allergiske reaktioner inkl. hududslæt | Anafylaksi |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine |  |  |
| **Øjne** | Svien i øjnene, nedsat syn og sekretudskillelse | Øjenlågsmattering, chemosis, konjunktival papillærreaktion, øjenlågsødem, okulært ubehag, okulær kløe, smerter i øjnene, konjunktival injektion, konjunktivale follikler, tørhed i øjnene, øjenlågserytem og fotofobi |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Rhinitis |  | Laryngealt ødem |

*\** Udfældninger i cornea er ikke blevet observeret i kliniske forøg.

*Yderligere bivirkninger, der er set ved systemisk anvendelse af det aktive stof (levofloxacin), og som potentielt også kan forekomme med Levonicopto:*

Der er rapporteret seneruptur i skulder, hånd, akilles og i andre sener, som krævede kirurgisk intervention eller medførte længerevarende invaliditet hos patienter, der har fået systemiske fluorquinoloner. Studier og erfaringer efter markedsføring med systemiske quinoloner indikerer, at risikoen for disse rupturer kan være øget hos patienter, der får kortikosteroider, især geriatriske patienter og i sener udsat for stressbelastning, herunder akillessenen (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at svare til dem 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. Sundhedsfaglige personer 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**

Mængden af levofloxacin i en flaske øjendråber er for lille til at kunne have en toksisk virkning efter fejlagtig, oral indtagelse. Hvis det skønnes nødvendigt, kan patienten observeres klinisk, og yderligere undersøgelser kan iværksættes. Ved en lokal overdosering med Levonicopto kan øjnene skylles med rent vand (fra vandhanen) ved stuetemperatur.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ophthalmologica, antiinfectiva, fluoroquinoloner, ATC-kode: S01AE05

Levofloxacin er L-isomer af det racemiske lægemiddelstof ofloxacin. Ofloxacins antibakterielle aktivitet residerer primært i L-isomeren.

Virkningsmekanisme

Som et antibakterielt stof i gruppen af fluoroquinoloner hæmmer levofloxacin bakterielle type II topoisomeraser - DNA-gyrase og topoisomerase IV. Levofloxacin retter sig fortrinsvis mod DNA-gyrase i gramnegative bakterier og topoisomerase IV i grampositive bakterier.

Resistensmekanismer

Bakteriel resistens over for levofloxacin kan primært udvikles pga. to hovedmekanismer, nemlig et fald i den intrabakterielle koncentration af et lægemiddel eller ændringer i lægemidlets targetenzymer. Ændringer i target site er et resultat af mutationer i kromosomernes gener, der koder for DNA-gyrase (*gyrA* og *gyrB*) og topoisomerase IV (*parC* og *parE*; *grlA* og *grlB* hos *Staphylococcus aureus).* Resistens pga. lav intrabakteriel lægemiddelkoncentration stammer enten fra ændrede poriner i ydermembranen (OmpF), der fører til nedsat optagelse af fluoroquinoloner i gramnegative bakterier fra effluxpumperne. Effluxmedieret resistens er beskrevet ved pneumokokker (PmrA), stafylokokker (NorA), anaerobe og gramnegative bakterier. Endelig er der rapporteret om plasmidmedieret resistens over for quinoloner (bestemt af *qnr*-genet) ved *Klebsiella pneumoniae* og ved *E. coli*.

Krydsresistens

Krydsresistens mellem fluoroquinoloner kan ses. Enkeltstående mutationer resulterer ikke nødvendigvis i klinisk resistens, men flere mutationer resulterer generelt i klinisk resistens over for alle lægemidler i klassen. Ændrede poriner i ydermembranen og effluxsystemer kan have en bred substratspecificitet, der retter sig mod flere grupper antibakterielle lægemidler og fører til multiresistens.

Tolkningskriterier til testning for følsomhed

Der foreligger ingen tolkningskriterier.

Antibakterielt spektrum

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for udvalgte arter. Lokal information om resistens er ønskelig, specielt ved behandling af svære infektioner. Derfor giver den information, der er præsenteret her, kun en generel vejledning om sandsynligheden for, om mikroorganismer vil kunne påvirkes af levofloxacin eller ej.

Der bør søges ekspertråd, når den lokale resistensforekomst er af en sådan karakter, at anvendelsen af midlet er tvivlsom ved mindst nogle typer infektion.

I tabellen nedenfor er der kun præsenteret de bakterielle arter, der almindeligvis er ansvarlige for eksterne okulære infektioner, f.eks. konjunktivitis.

|  |
| --- |
| **Kategori I: Almindeligvis følsomme mikroorganismer** |
| **Aerobe, grampositive mikroorganismer**  |
| *Staphylococcus aureus (MSSA)\** |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Streptococcus pyogenes* |
| Viridans gruppe-streptokokker |
| **Aerobe, gramnegative mikroorganismer**  |
| *Escherichia coli* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| **Andre mikroorganismer**  |
| *Chlamydia trachomatis* |
| **Kategori II: Typer, hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| **Aerobe, grampositive mikroorganismer**  |
| *Staphylococcus aureus (MRSA)\*\** |
| *Staphylococcus epidermidis* |
| **Aerobe, gramnegative mikroorganismer**  |
| *Pseudomonas aeruginosa* |

\* MSSA = methicillin-følsomme stammer af *Staphylococcus aureus*

\*\* MRSA = methicillin-resistente stammer af *Staphylococcus aureus*

Topisk behandling giver højere peak-koncentrationer, end hvad der kan ses i plasma. Det vides imidlertid ikke, om eller hvordan kinetikken af lægemidlet efter topisk anvendelse i øjet kan ændre den antibakterielle aktivitet af levofloxacin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Levofloxacin forbliver i tårevæsken efter okulær inddrypning.

I et studie med raske frivillige blev middelværdien af levofloxacinkoncentrationer (levofloxacin 5 mg/ml øjendråber i flerdosisbeholder med konserveringsmidlet benzalkonium chlorid) i tårevæsken fire og seks timer efter topikal indgift målt til henholdsvis 17,0 og 6,6 μg/ml. Fem ud af seks forsøgspersoner havde koncentrationer på 2 μg/ml eller højere 4 timer efter indgiften. Fire af de seks forsøgspersoner havde opretholdt denne koncentration 6 timer efter indgiften.

Penetrationen af topisk anvendt levofloxacin 5 mg/ml øjendråber i flerdosisbeholder og ofloxacin 3 mg/ml øjendråber i kammervæsken hos 35 patienter, der gennemgik kataraktkirurgi, blev undersøgt. En dråbe af hvert lægemiddel blev givet fire gange i det øje, der skulle opereres (1 time, 45, 30 og 15 minutter før operationen). Den gennemsnitlige koncentration af levofloxacin fra levofloxacin 5 mg/ml øjendråber i kammervæsken var statistisk signifikant højere end for ofloxacin (p=0,0008). Faktisk var den ca. dobbelt så høj som for ofloxacin (1139,9 ±717,1 ng/ml vs. 621,7 ±368,7 ng/ml).

Levofloxacin-koncentrationen i plasma blev målt hos 15 raske voksne frivillige på forskellige tidspunkter i løbet af en 15-dages behandling med levofloxacin 5 mg/ml øjendråber, opløsning. Den gennemsnitlige koncentration af levofloxacin i plasma 1 time efter indgift varierede fra 0,86 ng/ml på dag 1 til 2,05 ng/ml på dag 15. Den højeste maksimale levofloxacinkoncentration på 2,25 ng/ml blev målt på dag 4 efter 2 dage med indgift hver 2. time og i alt 8 doser hver dag. De maksimale levofloxacinkoncentrationer steg fra 0,94 ng/ml på dag 1 til 2,15 ng/ml på dag 15, hvilket er mere end 1000 gange lavere end det, der er rapporteret efter orale standarddoser af levofloxacin.

På nuværende tidspunkt kendes plasmakoncentrationerne efter anvendelse i det inficerede øje ikke.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er kun set præklinisk virkning ved doser, der ligger væsentligt over de maksimale doser til mennesker efter inddrypning af levofloxacin 5 mg/ml øjendråber, hvilket betyder, at det kun har begrænset relevans i forbindelse med klinisk brug.

Gyrasehæmmere har vist sig at forårsage vækstforstyrrelser i vægtbærende led i dyrestudier.

I lighed med andre fluoroquinoloner viste levofloxacin indvirkning på ledbrusk hos rotter og hunde efter store, orale doser.

En mulighed for katarakt kan ikke udelukkes pga. mangel på specifikke studier.

Synsforstyrrelser hos dyr kan ikke udelukkes med sikkerhed på baggrund af de nuværende data.

Reproduktionstoksicitet

Levofloxacin fremkaldte ikke fosterskader hos rotter ved orale doser på op til 810 mg/kg/dag. Da det er påvist, at levofloxacin bliver fuldstændig absorberet, er kinetikken lineær. Der er ikke set forskelle i de farmakokinetiske parametre mellem enkeltstående og flere orale doser. Systemisk eksponering af rotter med en dosis på 810 mg/kg/dag er ca. 50.000 gange større end den eksponering, der blev opnået hos mennesker efter doser på 2 dråber levofloxacin 5 mg/ml øjendråber i begge øjne. Hos rotter fremkaldte den højeste dosis øget fosterdødelighed og forsinket udvikling, hvilket stemmer overens med modertoksicitet.

Der er ikke set fosterskader hos kaniner, der fik orale doser på op til 50 mg/kg/dag, eller som fik intravenøse doser på op til 25 mg/kg/dag.

Levofloxacin medførte ikke svækket fertilitet hos rotter ved orale doser på op til 360 mg/kg/dag, der resulterede i ca. 16.000 gange højere plasmakoncentrationer end efter 8 okulære doser hos mennesker.

Genotoksicitet

Levofloxacin fremkaldte ikke genmutationer i bakterielle celler eller pattedyrsceller, men fremkaldte kromosomafvigelser i lungeceller fra kinesiske hamstere (CHL) *in vitro* ved 100 mg/ml eller derover ved manglende stofskifteaktivering. Studier *in vivo* viste ingen tegn på genotoksisk potentiale.

Fototoksicitet

Studier med mus efter både oral og intravenøs dosering viste, at levofloxacin kun havde fototoksisk aktivitet ved meget høje doser. Der blev hverken observeret kutant fotosensitiverende potentiale eller hudfototoksisk potentiale efter påføring af en 3 % øjendråbeopløsning af levofloxacin på barberet hud hos marsvin. Levofloxacin fremviste ikke noget genotoksisk potentiale i en fotomutationsfremkaldende analyse, og det reducerede tumorudviklingen i en analyse af fotokarcinogenicitet.

Karcinogenicitet

I et længerevarende studie af karcinogenicitet hos rotter viste levofloxacin ikke noget karcinogent eller svulstfremkaldende potentiale ved dagligt indtag på op til 100 mg/kg/dag i 2 år.

Miljørisikovurdering (ERA)

Den forudberegnede miljøkoncentration (PECoverfladevand) for levofloxacin 5 mg/ml øjendråber, opløsning, ligger under handlingsgrænsen på 0,01 µg/l, og levofloxacins LogKow-værdi ligger under handlingsgrænsen på 4.5.

Det er yderst usandsynligt, at dette lægemiddel vil udgøre en risiko for miljøet, da der ikke er nogen andre tydelige miljømæssige problemer for dette produkt og dets aktive stof levofloxacin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (E524)/saltsyre (E507) (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning af posen: Enkeltdosisbeholderne skal holdes i posen og anvendes inden for 10 dage.

Efter åbning af enkeltdosisbeholderen: Bruges straks, og enkeltdosisbeholderen bortskaffes efter brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige temperatur- eller opbevaringsforhold.

Opbevar beholderen i posen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholdere (LDPE) fyldt med en opløsning à 0,3 ml. Beholderne præsenteres i polyethylenterephthalat/aluminium/polyethylen-poser med 5 eller 10 enkeltdosisbeholdere.

Pakker med 10, 20, 30 eller 60 enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1

145 64 Kifisia

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68493

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

03. januar 2025