

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levonicopto 5 mg/ml silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra (28 tippaa) silmätippoja, liuos kerta-annospakkauksessa, sisältää sellaisen määrän levofloksasiinihemihydraattia, joka vastaa 5 mg:aa levofloksasiinia (0,18 mg/tippa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa.  
Kirkas, vaaleankeltainen tai vaalean vihreänkeltainen liuos.  
pH: 6,0–7,0; osmolaliteetti: 260–340 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Levonicopto on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille levofloksasiinille herkkien organismien aiheuttamien silmän etuosan bakteeritulehdusten paikallishoitoon (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Viralliset ohjeet mikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

##### Annostus

Kaikkien potilaiden pitää ensimmäisten kahden päivän aikana valveilla ollessaan tiputtaa 1–2 tippaa tulehtuneeseen silmään (tulehtuneisiin silmiin) kahden tunnin välein enintään kahdeksan kertaa päivässä ja sitten neljä kertaa päivässä päivinä 3–5.

Jos potilaalla on samaan aikaan käytössä myös muita silmän paikallishoitoon tarkoitettuja valmisteita, lääkkeiden annon välillä on pidettävä vähintään 15 minuutin tauko.

Hoidon kesto riippuu silmänsairaudesta sekä infektion kliinisestä ja bakteriologisesta kulusta. Hoidon tavanomainen kesto on 5 päivää.

Turvallisuutta ja tehoa sarveiskalvon haavaumien ja vastasyntyneen konjunktiviitin hoidossa ei ole varmistettu.

*Iäkkäät potilaat*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

Annostus on sama aikuisille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille.

Levonicopto-valmisteen teho ja turvallisuus vähintään 1-vuotiaille lapsille on varmistettu.

Levonicopto-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 1-vuotiaille lapsille ei ole varmistettu. Tutkimuksia ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Levonicopto on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan silmän pinnalle.

Kerta-annospakkaus sisältää riittävästi liuosta molempien silmien hoitoon. Silmätipat, liuos on käytettävä välittömästi kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen.

Käytetty kerta-annospakkaus on hävitettävä.

### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Levonicopto-valmistetta ei pidä injektoida sidekalvon alle. Liuosta ei pidä viedä suoraan silmän etukammioon.

Systeemisten fluorokinolonien on havaittu aiheuttaneen yliherkkyysreaktioita jo yhdenkin annoksen jälkeen. Jos potilas saa allergisen reaktion levofloksasiinin annon jälkeen, hoito on keskeytettävä.

Systeemisen fluorokinolonihoidon, myös levofloksasiinin, yhteydessä voi erityisesti iäkkäillä ja samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla esiintyä jännetulehduksia ja -repeämiä. Siksi on noudatettava varovaisuutta, ja Levonicopto-valmisteen käyttö on keskeytettävä heti jännetulehduksen oireiden ilmetessä (ks. kohta 4.8).

Kuten muidenkin infektiolääkkeiden käytön yhteydessä, pitkittynyt käyttö voi johtaa epäherkkien organismien, kuten sienien, liikakasvuun. Jos infektio voimistuu tai kliinisen tilanteen ei havaita kohenevan kohtuullisessa ajassa, lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä ja sen tilalla on käynnistettävä muu hoito. Jos kliininen arvio niin edellyttää, potilas on tutkittava suurentavan välineen, kuten rakovalomikroskoopin, avulla ja tarvittaessa fluoreseivärjäyksellä.

Potilaiden, joilla on silmän etuosan bakteeritulehdus, ei pidä käyttää piilolinsejä.

### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Levofloksasiini 5 mg/ml silmätipoilta ei ole tehty täsmällisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Koska levofloksasiinin enimmäispitoisuudet plasmassa silmään antamisen jälkeen ovat vähintään 1 000 kertaa matalampia kuin pitoisuudet, joita on havaittu tavanomaisten suun kautta otettavien annosten jälkeen, systeemisen käytön yhteydessä mainituilla yhteisvaikutuksilla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä Levonicopto-valmistetta käytettäessä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Levofloksasiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ihmisiin kohdistuvia mahdollisia riskejä ei tunneta. Levonicopto-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos siitä mahdollisesti koitua hyöty arvioidaan mahdollista sikiöön kohdistuvaa riskiä suuremmaksi.

##### Imetys

Levofloksasiini erittyy ihmisillä äidinmaitoon, mutta Levonicopton hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia imetettyihin vauvoihin. Levonicopto-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos hoidosta mahdollisesti koitua hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen imetettävään vauvaan kohdistuva riski.

##### Hedelmällisyys

Levofloksasiini ei aiheuttanut häiriöitä rottien hedelmällisyydessä altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin ihmiseen kohdistuva enimmäisaltistus silmään antamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Levonicopto-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Jos valmiste vaikuttaa ohimenevästi näkökykyyn, potilasta on neuvottava odottamaan vaikutuksen häviämistä, ennen kuin hän ajaa autoa tai käyttää koneita.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

Haittavaikutuksia voidaan odottaa ilmenevän suunnilleen 10 %:lla potilaista. Reaktiot ovat yleensä vakavuusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ne ovat ohimeneviä ja ilmenevät tavallisesti vain silmässä.

Levofloksasiinia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoitiin seuraavia varmasti, luultavasti tai mahdollisesti hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kliinisten tutkimusten aikana ja markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja esiintyvyyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ );

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ );

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Muualla kuin silmissä esiintyviä allergisia reaktioita, eryteema ml.	Anafylaksia
<b>Hermosto</b>		Päänsärky		
<b>Silmät</b>	Polttava tunne silmissä, näön heikentymien ja silmien räähmiminen	Silmien punoitus, kemoosi, sidekalvon papillaarireaktio, luomen turvotus, epämukava olo silmässä, silmien kutina, silmäkipu, sidekalvon punoitus, sidekalvolla esiintyvät follikkelit, kuivasilmäisyys, luomen eryteema ja valonarkuus*		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nuha		Kurkunpään turvotus

\*Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu sarveiskalvon kertymiä.

*Muita vaikuttavan aineen (levofloksasiinin) systeemisessä käytössä havaittuja haittavaikutuksia, joita voi mahdollisesti esiintyä myös Levonicopto-valmisteen käytön yhteydessä:*

Systeemistä fluorokinolonihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu olkapäässä, kädessä, akillesjänteessä ja muissa jänteisissä jännerepeämiä, jotka vaativat leikkaushoitoa tai johtivat pitkittyneeseen toimintakyvyn heikkenemiseen. Tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeinen kokemus systeemisten kinolonien käytöstä viittaavat siihen, että näiden repeämien riski voi olla kohonnut kortikosteroideja käyttävillä potilailla, erityisesti geriatrisilla potilailla, sekä jänteisissä, joihin kohdistuu suurta kuormitusta, kuten akillesjänteessä (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyypin ja vakavuuden odotetaan lapsilla olevan samanlainen kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9. Yliannostus

Kerta-annospakkauksissa oleva levofloksasiinin kokonaismäärä on liian pieni aiheuttaakseen toksisia vaikutuksia, jos valmistetta otetaan erehdyksessä suun kautta. Tarvittaessa potilas voidaan asettaa kliiniseen tarkkailuun ja hänelle voidaan antaa tukihoidoa. Jos silmiin joutuu liian suuri annos Levonicopto-valmistetta, silmät voidaan huuhtoa puhtaalla, huoneenlämpöisellä (hana)vedellä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oftalmologiset lääkkeet, infektiolääkkeet, fluorokinolonit, ATC-koodi: S01AE05

Levofloksasiini on raseemisen lääkeaineen, ofloksasiinin, L-isomeeri. Ofloksasiinissa ensisijaisesti L-isomeerillä on antibakteerinen vaikutus.

#### Vaikutusmekanismi

Fluorokinolonit ovat antibakteerisia aineita, ja levofloksasiini estää bakteereissa tyypin II topoisomeraaseja – DNA-gyraasia ja topoisomeraasi IV:ää. Levofloksasiinin vaikutus kohdistuu ensisijaisesti gram-negatiivisten bakteerien DNA-gyraasiin ja gram-positiivisten bakteerien topoisomeraasi IV:ään.

#### Resistenssimekanismi

Bakteereissa voi kehittyä levofloksasiiniresistenssi ensisijaisesti kahden mekanismin kautta. Nämä ovat lääkkeen pitoisuuden väheneminen bakteerin sisällä ja muutokset niissä entsyymeissä, joihin lääkkeen vaikutus kohdistuu. Vaikutuskohdan muutokset johtuvat mutaatioista DNA-gyraasia ja topoisomeraasi IV:ää koodaavissa kromosomaalisissa geneissä (DNA-gyraasi: *gyrA* ja *gyrB*, topoisomeraasi IV: *parC* ja *parE*; *grlA* ja *grlB* *Staphylococcus aureus* -bakteerissa) Matalasta lääkeainepitoisuudesta bakteerien sisällä johtuva resistenssi on seurausta joko ulkomembraanin poriinien (OmpF) muuttumisesta niin, että fluorokinolonit pääsevät heikommin gram-negatiivisten bakteerien sisään, tai effluksipumpuista. Effluksivälitteistä resistenssiä on kuvattu pneumokokki- (PmrA) ja stafylokokkibakteereissa (NorA) sekä anaerobisissa ja gram-negatiivisissa bakteereissa. Lisäksi plasmidivälitteistä kinoloniresistenssiä (jossa määräävä tekijä on *qnr*-geeni) on raportoitu *Klebsiella pneumoniae*- ja *E. Coli*-bakteereissa.

#### Ristiresistenssi

Kinolonien välillä voi esiintyä ristiresistenssiä. Yksittäiset mutaatiot eivät kenties johda kliiniseen resistenssiin, mutta useammat mutaatiot johtavat yleensä kliiniseen

resistenssiin kaikkia fluorokinolonien luokkaan kuuluvia lääkkeitä kohtaan. Ulkomembraanin muuttuneiden poriinien ja effluksijärjestelmien substraattispesifisyys voi olla laaja, jolloin se vaikuttaa useisiin mikrobilääkkeisiin ja johtaa moniresistenssiin.

#### Alttiutta testaavat tulkintakriteerit

Tulkintakriteerejä ei ole.

#### Mikrobilääkkeen kirjo

Hankinnaisen resistenssin esiintymisessä tiettyjä bakteerilajeja kohtaan esiintyy vaihtelua maantieteellisesti ja ajan myötä. Paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa erityisesti vaikeita infektiota hoidettaessa. Siksi tässä esitetyt tiedot tarjoavat vain suuntaa antavia ohjeita todennäköisyyksistä, joilla mikro-organismit ovat, tai eivät ole, alttiita levofloksasiinille.

Jos resistenssiä esiintyy paikallisesti niin, että lääkkeen hyödyllisyys ainakin joissakin infektiotyypeissä on kyseenalaista, on tarpeen mukaan konsultoitava asiantuntijaa.

Vain silmän ulko-osan infektioiden, kuten sidekalvotulehduksen, yleiset aiheuttajat on esitelty seuraavassa taulukossa.

<b>Kategoria I: Yleisesti herkät lajit</b>
<b>Aerobiset gram-positiiviset</b>
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)*</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Viridans-ryhmän streptokokit
<b>Aerobiset gram-negatiiviset</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>MUUT</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Kategoria II: Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma</b>
<b>Aerobiset gram-positiiviset</b>
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)**</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>Aerobiset gram-negatiiviset</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\* MSSA = metisilliini-herkät *Staphylococcus aureus* -lajit

\*\* MRSA = metisilliini-resistentit *Staphylococcus aureus* -lajit

Paikallisessa hoidossa saavutetaan korkeammat huippupitoisuudet kuin plasmassa. Ei kuitenkaan tiedetä, voiko lääkkeen kinetiikka silmään antamisen jälkeen muuttaa levofloksasiinin antibakteerista vaikutusta ja miten.

## 5.2. Farmakokineetiikka

Silmätippojen tiputtamisen jälkeen levofloksasiini pysyy hyvin kyynelkalvossa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa levofloksasiinin (levofloksasiini 5 mg/ml silmätipat moniannospakkauksessa, säilytysaineena bentsalkoniumkloridin)

keskimääräinen pitoisuus kyynelkalvossa oli neljä tuntia paikallisen annon jälkeen mitattuna 17,0 µg/ml ja kuusi tuntia paikallisen annon jälkeen mitattuna 6,6 µg/ml. Viidellä kuudesta tutkimushenkilöstä pitoisuus oli neljä tuntia annoksen jälkeen 2 µg/ml tai korkeampi. Neljällä kuudesta tutkimushenkilöstä tämä pitoisuus säilyi kuusi tuntia annoksen jälkeen.

Paikallisesti annettujen, levofloksasiinia 5 mg/ml -moniannospakkauksessa ja ofloksasiinia 3 mg/ml sisältäneiden silmätippojen penetraatiota kammionesteeseen tutkittiin 35 potilaalla, joille tehtiin kaihileikkaus. Yksi tippa jompaakumpaa lääkettä annettiin neljä kertaa leikattavaan silmään (1 tunti, 45 minuuttia, 30 minuuttia ja 15 minuuttia ennen leikkausta). Levofloksasiinin keskimääräinen pitoisuus kammionesteessä levofloksasiini 5 mg/ml -silmatippojen annon jälkeen oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin ofloksasiinilla ( $p=0,0008$ ). Itse asiassa se oli suunnilleen kaksi kertaa korkeampi kuin ofloksasiinilla ( $1139,9 \pm 717,1$  ng/ml vs.  $621,7 \pm 368,7$  ng/ml).

Levofloksasiinin pitoisuutta plasmassa mitattiin 15 vapaaehtoisella, terveellä aikuisella eri aikapisteissä 15 päivän pituisella hoitajaksolla, jolla potilaita hoidettiin levofloksasiini 5 mg/ml -silmatipoilla. Keskimääräinen levofloksasiinipitoisuus plasmassa tunti annoksen jälkeen muuttui pitoisuudesta 0,86 ng/ml päivänä 1 pitoisuuteen 2,05 ng/ml päivänä 15. Korkein levofloksasiinin enimmäispitoisuus; 2,25 ng/ml, mitattiin päivänä 4, sen jälkeen kun valmistetta oli kahtena päivänä annettu kahden tunnin välein yhteensä kahdeksan annosta päivässä. Levofloksasiinin enimmäispitoisuus nousi pitoisuudesta 0,94 ng/ml päivänä 1 pitoisuuteen 2,15 ng/ml päivänä 15, mikä on yli 1000 kertaa matalampi kuin pitoisuudet, joita raportoitiin tavanomaisten, suun kautta otettujen levofloksasiiniannosten jälkeen.

Levofloksasiinin pitoisuuksia plasmassa sen jälkeen, kun levofloksasiinia on tiputettu tulehtuneen silmän pinnalle, ei tunneta.

### 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joita pidettiin riittävän paljon suurempina kuin enimmäisaltistusta ihmisillä, kun levofloksasiini 5 mg/ml -silmatipat, liuos on tiputettu silmään, ja kliininen merkitys näyttää siis olevan vähäinen.

Gyraasin estäjien on eläinkokeissa osoitettu aiheuttavan kasvuhäiriöitä kannattelevissa nivelissä.

Kuten muillakin fluorokinoloneilla, levofloksasiinilla havaittiin rustovaikutuksia (rakkoja ja onteloita), kun sitä annettiin suurina annoksina suun kautta rotille ja koirille.

Kaihia aiheuttavan ominaisuuden mahdollisuutta ei voida sulkea pois, koska asiaa ei ole tutkittu.

Nykyisen tiedon perusteella eläimillä esiintyviä näköhäiriöitä ei voida varmuudella sulkea pois.

#### Lisääntymistoksisuus

Levofloksasiinilla ei ollut teratogeenisiä vaikutuksia rotissa, kun niille annettiin suun kautta jopa 810 mg/kg suuruisia päiväannoksia. Koska levofloksasiinin on osoitettu imeytyvän täydellisesti, kinetiikka on lineaarista. Farmakokineettisissä

parametreissa ei havaittu eroja yksittäisten ja toistuvien annosten välillä. Systeeminen altistus rotilla, joille annettiin 810 mg/kg päivässä, on noin 50 000 kertaa suurempi kuin ihmisillä, joille annettiin kaksi tippaa levofloksasiini 5 mg/ml -silmatippoja, liuos kumpaankin silmään. Rotilla korkein annos aiheutti lisääntyneitä sikiökuolleisuutta ja kypsymisen viivästymistä sekä samanaikaista toksisuutta emoissa.

Kaneilla, joille annettiin suun kautta enintään 50 mg/kg päivässä tai laskimonsisäisesti jopa 25 mg/kg päivässä, ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Levofloksasiini ei aiheuttanut häiriöitä rottien hedelmällisyydelle suun kautta annetuilla 360 mg/kg päiväannoksilla, jotka johtivat suunnilleen 16 000 kertaa korkeampiin plasmapitoisuuksiin kuin ihmisillä kahdeksan silmään annetun annoksen jälkeen.

#### Genotoksisuus

Levofloksasiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- tai nisäkässoluissa, mutta se aiheutti 100 µg/ml ja tätä suuremmilla annoksilla kromosomipoikkeamia kiinanhamsterin keuhkosoluissa (CHL) *in vitro* ilman metabolista aktivaatiota. *In vivo* -testeissä ei havaittu genotoksista vaikutusta.

#### Valotoksisuus

Tutkimuksissa, joissa levofloksasiinia annettiin suun kautta tai laskimonsisäisesti hiirille, sillä osoitettiin olevan valotoksisia vaikutuksia vain erittäin korkeilla annoksilla. Kun marsujen ajellulle iholle annosteltiin 3-prosenttista oftalmologista levofloksasiiniliuosta, iholla ei havaittu valolle herkistävää tai valotoksista vaikutusta. Levofloksasiinilla ei havaittu genotoksisia vaikutuksia valon aiheuttamaa mutageenisuutta tarkastelevassa tutkimuksessa, ja valon aiheuttamaa karsinogeenisuutta tarkastelevassa tutkimuksessa se vähensi kasvainten kehittymistä.

#### Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyssä pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksessa levofloksasiinilla ei ollut karsinogeenisiä tai tuumorigeenisia vaikutuksia, kun sitä annettiin ruoan mukana 100 mg/kg päivässä kahden vuoden ajan.

#### Ympäristöriskien arviointi

Laskennallinen ennuste levofloksasiinin 5 mg/ml silmatipat, liuos, ympäristöpitoisuudesta (PEC<sub>pintavesi</sub>) on alle toimintarajan 0,01 µg/l ja levofloksasiinin LogKow on alle toimintarajan 4,5.

On hyvin epätodennäköistä, että tämä lääkevalmiste aiheuttaisi ympäristöriskin, sillä valmisteeseen ja sen vaikuttavaan aineeseen levofloksasiiniin ei liity muita ympäristöhuolia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (E524) / suolahappo (E507) (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**



Ei oleellinen.

### **6.3. Kestoaika**

2 vuotta

Sen jälkeen, kun avaat pussin ensimmäistä kertaa: Pidä kerta-annospakkaukset pussissa, ja käytä ne 10 päivän kuluessa.

Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen: käytä välittömästi ja hävitä kertakäyttöpakkaus käytön jälkeen.

### **6.4. Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei lämpötilan osalta vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä pakkaus pussissa valolta suojassa.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

Kerta-annospakkaus (LDPE), jossa 0,3 ml liuosta. Kerta-annospakkaukset ovat polyetylenitereftalaatista, alumiinista ja polyetyleenistä valmistetuissa pusseissa, 5 tai 10 kerta-annospakkausta kussakin.

Pakkaukset, joissa 10, 20, 30 tai 60 kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.  
14<sup>th</sup> km National Road 1  
145 64 Kifisia  
Kreikka

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

41670

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.04.2024.

## 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 H<sub>2</sub>O.

### 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 hornhinnesar 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 Levonicopto för 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.

#### Administreringsätt

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 förstoringshjälpmedel, 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
<b>Immunsystemet</b>			Extraokulära allergiska reaktioner, inklusive hudutslag	Anafylaxi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk		

<b>Ögon</b>	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*		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		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).

#### Pediatrik 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 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 spolas 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*, *griA* och *griB* i *Staphylococcus aureus*). Resistens orsakad av låg intrabakteriell läkemedelskoncentration uppstår antingen till följd av förändrade poriner i yttermembranet (OmpF) vilket leder till minskat inflöde av fluorokinoloner i gramnegativa bakterier eller till följd av effluxpumpar. Utflodesmedierad 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 yttermembranet 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.

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

Levofloxacin-koncentrationen i plasma uppmättes hos 15 friska vuxna frivilliga vid olika tidpunkter under en 15-dagarskur med levofloxacin 5 mg/ml ögondroppar, lösning. Den genomsnittliga levofloxacin-koncentrationen i plasma 1 timme efter doseringen varierade från 0,86 ng/ml dag 1 till 2,05 ng/ml dag 15. Den högsta maximala levofloxacin-koncentrationen, 2,25 ng/ml, uppmättes dag 4 efter 2 dagars dosering varannan timme med sammanlagt 8 doser per dag. De maximala levofloxacin-koncentrationerna 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 lineär. 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 kromosomavvikelse 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**

2 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 destruktio**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41670

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.04.2024.