

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levonic-Opto 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml (28 druppels) oogdruppels, oplossing, bevat levofloxacin (als hemihydraat) overeenkomend met 5 mg levofloxacin (overeenkomend met 0,18 mg/druppel).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik.
Heldere, lichtgele tot lichtgroengele oplossing.
pH: 6,0-7,0; Osmolariteit: 260-340 mOsmol/kg H₂O.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Levonic-Opto is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 1 jaar of ouder voor de topische behandeling van bacteriële infecties in het voorste segment van het oog veroorzaakt door levofloxacin-gevoelige organismen (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële geneesmiddelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Alle patiënten moeten de eerste twee dagen om de twee uur maximaal 8 keer per dag één tot twee druppels in het (de) getroffen oog (ogen) aanbrengen terwijl ze wakker zijn; de derde tot de vijfde dag vier keer per dag.

Als verschillende topische oftalmologische geneesmiddelen tegelijkertijd worden gebruikt, moet tussen de afzonderlijke toedieningen een interval van ten minste 15 minuten in acht worden genomen.

De duur van de behandeling hangt af van de ernst van de oogziekte en van het klinische en bacteriologische verloop van de infectie. De gebruikelijke behandelingsduur is 5 dagen.

De veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van hoornvlieszweren en oftalmia neonatorum zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

De dosering is hetzelfde bij volwassenen en kinderen ≥ 1 jaar oud.

De veiligheid en werkzaamheid van Levonic-Opto bij kinderen ≥ 1 jaar oud zijn vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van Levonic-Opto bij kinderen < 1 jaar oud zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar.

Wijze van toediening

Levonic-Opto is uitsluitend voor oculair gebruik.

Een verpakking voor eenmalig gebruik bevat voldoende vloeistof om beide ogen te behandelen.

De oogdruppels, oplossing, moeten onmiddellijk na het openen van de verpakking voor eenmalig gebruik worden gebruikt.

De gebruikte verpakking voor eenmalig gebruik moet worden weggegooid.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere chinolonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Levonic-Opto mag niet subconjunctivaal worden geïnjecteerd. De oplossing mag niet rechtstreeks in de voorste oogkamer worden ingebracht.

Systemische fluorochinolonen zijn in verband gebracht met overgevoeligheidsreacties, zelfs na een enkele dosis. Als een allergische reactie optreedt na toediening van levofloxacin, moet de behandeling worden gestaakt.

Er kan een peesontsteking en -ruptuur optreden bij systemische behandeling met fluorochinolonen, inclusief levofloxacin, in het bijzonder bij oudere patiënten en patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld. Daarom is voorzichtigheid geboden en moet Levonic-Opto worden gestaakt bij de eerste tekenen van tendinitis (zie rubriek 4.8).

Net als bij andere anti-infectiva kan langdurig gebruik leiden tot overgroei van niet-vatbare organismen, waaronder schimmels. Als de infectie verergert of als er binnen een redelijke periode geen klinische verbetering optreedt, moet het geneesmiddel worden gestaakt en een alternatieve therapie worden ingesteld. Wanneer het klinisch oordeel dit vereist, moet de patiënt worden onderzocht met behulp van vergroting, zoals spleetlampbiomicroscopie, en, waar nodig, fluoresceïne-kleuring.

Patiënten met bacteriële infecties in het voorste oogsegment mogen geen contactlenzen dragen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met levofloxacin 5 mg/ml oogdruppels.

Aangezien de maximale plasmaconcentraties van levofloxacin na oculaire toediening ten minste 1000 maal lager zijn dan die zijn gerapporteerd na standaard orale doseringen, is het onwaarschijnlijk dat interacties die worden genoemd voor systemisch gebruik klinisch relevant zijn bij gebruik van Levonic-Opto.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van levofloxacin bij zwangere vrouwen. Dieronderzoeken duiden niet op direct of indirect bewijs van schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Levonic-Opto mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Levofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van Levonic-Opto worden echter geen effecten op het zogende kind verwacht. Levonic-Opto mag tijdens de borstvoeding alleen worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico voor het kind dat borstvoeding krijgt rechtvaardigt.

Vruchtbaarheid

Levofloxacin veroorzaakte geen verminderde vruchtbaarheid bij ratten bij blootstellingen die aanzienlijk hoger waren dan de maximale blootstelling bij de mens na oculaire toediening (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levonic-Opto heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Als er tijdelijke effecten zijn op het gezichtsvermogen, moet de patiënt worden geadviseerd om te wachten tot deze zijn verdwenen voordat hij/zij gaat rijden of machines bedient.

4.8. Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kunnen bijwerkingen worden verwacht. De reacties worden meestal beoordeeld als mild of matig, zijn van tijdelijke aard en blijven meestal beperkt tot het oog.

De volgende bijwerkingen, waarvan beoordeeld is dat ze zeker, waarschijnlijk of mogelijk verband houden met de behandeling, zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en ervaringen na het in de handel brengen met levofloxacin bevattende oogdruppels.

Bijwerkingen zijn hieronder vermeld, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA.

De frequenties zijn gedefinieerd als volgt:

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
 Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem- aandoeningen			Extra-oculaire allergische reacties inclusief erytheem	Anafylaxie
Zenuwstelselaan- doeningen		Hoofdpijn		
Oogaandoeningen	Branderig gevoel in de ogen, verminderd gezichtsverm ogen en slijmvorming	Aan elkaar plakkende oogleden, chemose, bindvliespapil reactie, ooglidooedeem, oculair ongemak, jeuk, pijn, bindvliesroodh eid, bindvliesfollike ls, oogdroogheid, oogliderytheem en fotofobie*.		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Rhinitis		Larynxoe deem

*Corneale afzettingen zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken.

Bijkomende bijwerkingen die waargenomen werden bij systemisch gebruik van de werkzame stof (levofloxacin) en die mogelijk ook kunnen voorkomen bij gebruik van Levonic-Opto:

Rupturen van pezen in de schouder, hand, achillespees of andere pezen die chirurgische reparatie vereisten of resulteerden in langdurige invaliditeit zijn gemeld bij patiënten die systemische fluorochinolonen kregen. Onderzoeken en ervaringen na het in de handel brengen met systemische chinolonen geven aan dat het risico op deze rupturen verhoogd kan zijn bij patiënten die corticosteroiden krijgen, met name geriatrische patiënten en bij pezen die zwaar belast worden, waaronder de achillespees (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

De hoeveelheid levofloxacin in de bijgeleverde hoeveelheid verpakkingen voor een enkele dosis is te klein om toxische effecten te veroorzaken na een accidentele orale inname. Als dit nodig wordt geacht, kan de patiënt klinisch worden geobserveerd en kunnen andere ondersteunende maatregelen worden genomen. Na een lokale overdosering met Levonic-Opto kunnen de ogen gespoeld worden met schoon (kraan)water op kamertemperatuur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologische middelen, anti-infectieuze middelen, fluorochinolonen, ATC-code: S01AE05

Levofloxacin is de L-isomeer van de racemische geneesmiddelsubstantie ofloxacin. De antibacteriële activiteit van ofloxacin zit voornamelijk in de L-isomeer.

Werkingsmechanisme

Als antibacterieel middel op basis van fluorochinolonen remt levofloxacin bacteriële type II topoisomerasen-DNA-gyrase en topoisomerase IV. Levofloxacin richt zich bij voorkeur tegen DNA-gyrase in Gram-negatieve bacteriën en topoisomerase IV in Gram-positieve bacteriën.

Resistentiemechanismen

Bacteriële resistentie tegen levofloxacin kan zich voornamelijk ontwikkelen als gevolg van twee mechanismen, namelijk een afname van de intrabacteriële concentratie van het geneesmiddel of veranderingen in de doelenzymen van het geneesmiddel. Wijziging van de doellocatie is het gevolg van mutaties in de chromosomale genen die coderen voor DNA-gyrase (*gyrA* en *gyrB*) en topoisomerase IV (*parC* en *parE*; *grrA* en *grrB* in *Staphylococcus aureus*). Resistentie als gevolg van een lage intrabacteriële geneesmiddelconcentratie is ofwel het gevolg van veranderde buitenmembraanporines (OmpF) die leiden tot verminderde binnendringing van fluorochinolonen in Gram-negatieve bacteriën of van effluxpompen. Efflux-gemedieerde resistentie is beschreven in pneumokokken (PmrA), stafylokokken (NorA), anaeroben en Gram-negatieve bacteriën. Ten slotte is plasmide-gemedieerde resistentie tegen chinolonen (bepaald door het *qnr*-gen) gemeld bij *Klebsiella pneumoniae* en *E.coli*.

Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen fluorochinolonen kan voorkomen. Enkelvoudige mutaties resulteren mogelijk niet in klinische resistentie, maar meervoudige mutaties resulteren over het algemeen wel in klinische resistentie tegen alle geneesmiddelen binnen de klasse van fluorochinolonen. Veranderde buitenmembraanporines en effluxsystemen kunnen een brede substraatspecificiteit hebben, gericht op verschillende klassen van antibacteriële middelen en leiden tot multiresistentie.

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstesten

Er zijn geen interpretatiecriteria.

Antibacterieel spectrum

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde soorten. Lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Daarom geeft de hier gepresenteerde informatie slechts bij benadering aan hoe waarschijnlijk het is dat micro-organismen al dan niet gevoelig zijn voor levofloxacin.

Indien nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

Alleen de bacteriesoorten die vaak verantwoordelijk zijn voor uitwendige ooginfecties, zoals bindvliesontsteking, worden hier in de volgende tabel weergegeven.

Categorie I: Veel voorkomende gevoelige soorten
Aeroob Gram-positief
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)*</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Viridans-streptokokken
Aeroob Gram-negatief
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Overige
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Categorie II: Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aeroob Gram-positief
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)**</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Aeroob Gram-negatief
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* MSSA = meticilline-gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus*

** MRSA = meticilline-resistente stammen van *Staphylococcus aureus*

Bij topische therapie worden hogere piekconcentraties bereikt dan in plasma. Het is echter niet bekend of en hoe de kinetiek van het geneesmiddel na topische toepassing op het oog de antibacteriële activiteit van levofloxacin kan veranderen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na oculaire instillatie wordt levofloxacin goed onderhouden in de traanfilm.

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers waren de gemiddelde traanfilmconcentraties van levofloxacin (levofloxacin 5 mg/ml oogdruppels, druppels in multidosisverpakking met het conserveermiddel benzalkoniumchloride), gemeten vier en zes uur na topische dosering, respectievelijk 17,0 en 6,6 µg/ml. Vijf van de zes onderzochte proefpersonen

hadden concentraties van 2 µg/ml of hoger 4 uur na de dosis. Vier van de zes proefpersonen behielden deze concentratie 6 uur na de dosis.

De penetratie van plaatselijk aangebrachte levofloxacin 5 mg/ml oogdruppels in multidosisverpakking en ofloxacin 3 mg/ml oogdruppels in het kamervocht van 35 patiënten die een staaroperatie ondergingen, werd onderzocht. Er werd vier keer een druppel van een van beide geneesmiddelen in het te opereren oog toegediend (1 uur, 45, 30 en 15 minuten voor de operatie). De gemiddelde concentratie van levofloxacin uit levofloxacin 5 mg/ml oogdruppels in het kamervocht was statistisch significant hoger dan die van ofloxacin ($p=0,0008$). In feite was het ongeveer twee keer zo hoog als dat van ofloxacin ($1139,9 \pm 717,1$ ng/ml vs. $621,7 \pm 368,7$ ng/ml).

De concentratie levofloxacin in plasma werd gemeten bij 15 gezonde volwassen vrijwilligers op verschillende tijdstippen tijdens een 15-daagse kuur met levofloxacin 5 mg/ml oogdruppels, oplossing. De gemiddelde concentratie levofloxacin in plasma 1 uur na toediening varieerde van 0,86 ng/ml op dag 1 tot 2,05 ng/ml op dag 15. De hoogste maximale concentratie levofloxacin van 2,25 g/ml werd gemeten op dag 4 na 2 dagen van elke 2 uur toedienen voor een totaal van 8 doses per dag. De maximale concentraties levofloxacin stegen van 0,94 ng/ml op dag 1 tot 2,15 ng/ml op dag 15, wat meer dan 1000 keer lager is dan de gemelde concentraties na standaard orale doseringen levofloxacin.

De plasmaconcentraties van levofloxacin die bereikt worden na toepassing op geïnfecteerde ogen zijn nog niet bekend.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in niet-klinische onderzoeken werden alleen waargenomen bij blootstellingen die geacht werden de maximale blootstelling bij mensen voldoende te overschrijden, na instillatie van levofloxacin 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, wat duidt op weinig relevantie voor klinisch gebruik.

In dieronderzoek is aangetoond dat gyraseremmers groeistoornissen van gewicht-dragende gewrichten kunnen veroorzaken.

Net als andere fluorochinolonen vertoonden levofloxacin effecten op kraakbeen (blaarvorming en holtes) bij ratten en honden na hoge orale doses.

Een cataractogeen potentieel kan niet worden uitgesloten bij gebrek aan specifieke onderzoeken.

Visuele stoornissen bij dieren kunnen op basis van de huidige gegevens niet met zekerheid worden uitgesloten.

Reproductietoxiciteit

Levofloxacin was niet-teratogeen bij ratten bij orale doses tot 810 mg/kg/dag. Omdat is aangetoond dat levofloxacin volledig wordt geabsorbeerd, is de kinetiek lineair. Er werden geen verschillen in farmacokinetische parameters waargenomen tussen enkelvoudige en meervoudige orale doses. De systemische blootstelling bij ratten die 810 mg/kg/dag toegediend kregen, is ongeveer 50.000 keer hoger dan die bij mensen na toediening van 2 druppels levofloxacin 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, in beide ogen. Bij ratten veroorzaakte de hoogste dosis een verhoogde foetale mortaliteit en vertraagde rijping, samenvallend met toxiciteit bij het moederdier.

Er werden geen teratogene effecten waargenomen bij konijnen die oraal werden toegediend tot 50 mg/kg/dag of intraveneus tot 25 mg/kg/dag.

Levofloxacin veroorzaakte geen verminderde vruchtbaarheid bij ratten na orale doses van 360 mg/kg/dag, wat resulteerde in ongeveer 16.000 keer hogere plasmaconcentraties dan bereikt na 8 oculaire doseringen bij mensen.

Genotoxiciteit

Levofloxacin induceerde geen genmutaties in bacteriële of zoogdiercellen, maar induceerde chromosoomafwijkingen in Chinese hamsterlongcellen (CHL) *in vitro* bij doseringen van 100 µg/ml of hoger in afwezigheid van metabole activering. *In vivo*-testen toonden geen genotoxisch potentieel.

Fototoxisch potentieel

Uit onderzoek bij de muis na zowel orale als intraveneuze toediening bleek levofloxacin alleen bij zeer hoge doses fototoxische activiteit te vertonen. Noch een cutaan fotosensibiliserend potentieel noch een fototoxisch potentieel voor de huid werden waargenomen na het aanbrengen van een 3% oftalmologische oplossing van levofloxacin op de geschoren huid van cavia's. Levofloxacin vertoonde geen genotoxisch potentieel in een fotomutagene test en het verminderde de ontwikkeling van tumoren in een fotocarcinogeniteitstest.

Carcinogeen potentieel

In een langetermijnonderzoek naar carcinogeniteit bij ratten vertoonde levofloxacin geen carcinogeen of tumorogeen potentieel na dagelijkse toediening via de voeding van maximaal 100 mg/kg/dag gedurende 2 jaar.

Milieurisicobeoordeling (MRB)

De berekende voorspelde milieuconcentratie ($PEC_{\text{oppervlaktewater}}$) voor levofloxacin 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, ligt onder het actielimiet van 0,01 µg/l en de Log Kow van levofloxacin ligt onder de actielimiet van 4,5.

Het is zeer onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel een risico vormt voor het milieu, omdat er geen andere milieuproblemen zijn met dit product en de werkzame stof levofloxacin.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (E524)/zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening van het sachet: de verpakkingen voor eenmalig gebruik in het sachet bewaren en binnen 10 dagen gebruiken.

Na opening van de verpakking voor eenmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking voor eenmalig gebruik na gebruik weggooien.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De verpakking in het sachet bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen voor eenmalig gebruik (LDPE), gevuld met 0,3 ml oplossing. De verpakkingen zitten in polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen sachets met 5 of 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Verpakkingen met 10, 20, 30 of 60 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 130617

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 23 december 2024.