

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofloxacin EG 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 512,46 mg levofloxacinemihydraat als werkzaam bestanddeel, overeenkomend met 500 mg levofloxacin.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 7,2 mg lactosemonohydraat als onderdeel van de filmomhulling.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roze, langwerpige filmomhulde tablet met een breukstreep op elke zijde.

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levofloxacin EG 500 mg is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties (zie rubriek 4.4)
- Chronische bacteriële prostatitis
- Inhalatie-anthrax: profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4)

Bij de hieronder vermelde infecties mag Levofloxacin EG 500 mg uitsluitend gebruikt worden wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.

- Acute bacteriële sinusitis
- Acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis
- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen
- Ongecompliceerde cystitis (zie rubriek 4.4)

Levofloxacin EG 500 mg mag ook gebruikt worden om een behandelingskuur te voltooien bij patiënten die een verbetering toonden tijdens een initiële behandeling met intraveneus levofloxacin.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levofloxacin EG 500 mg wordt één of twee keer per dag toegediend. De dosering is afhankelijk van het type en de ernst van de infectie en van de gevoeligheid van het vermoedelijk oorzakelijke pathogeen.

Levofloxacin EG 500 mg mag ook gebruikt worden om een behandelingskuur te voltooien bij patiënten die een verbetering toonden tijdens een initiële behandeling met intraveneus levofloxacin.

Gezien de bio-equivalentie van de parenterale en orale vormen, kan dezelfde dosering gebruikt worden.

Dosering

De volgende dosisaanbevelingen kunnen gegeven worden voor Levofloxacin EG 500 mg:

Dosering bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring >50 ml/min)

Indicatie	Dagelijkse dosering (naargelang de ernst)	Behandelingsduur
Acute bacteriële sinusitis	500 mg eenmaal daags	10 - 14 dagen
Acute bacteriële exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis	500 mg eenmaal daags	7 - 10 dagen
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie	500 mg een- of tweemaal daags	7 - 14 dagen
Acute pyelonefritis	500 mg eenmaal daags	7 - 10 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg eenmaal daags	7 - 14 dagen
Ongecompliceerde cystitis	250 mg eenmaal daags	3 dagen
Chronische bacteriële prostatitis	500 mg eenmaal daags	28 dagen
Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	500 mg een- of tweemaal daags	7 - 14 dagen
Inhalatie-anthrax	500 mg eenmaal daags	8 weken

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min)

	Doseringsschema		
	250 mg / 24 u	500 mg / 24 u	500 mg / 12 u
Creatinineklaring	<i>startdosis:</i> 250 mg	<i>startdosis:</i> 500 mg	<i>startdosis:</i> 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>daarna:</i> 125 mg / 24 u	<i>daarna:</i> 250 mg / 24 u	<i>daarna:</i> 250 mg / 12 u
19 - 10 ml/min	<i>daarna:</i> 125 mg / 48 u	<i>daarna:</i> 125 mg / 24 u	<i>daarna:</i> 125 mg / 12 u
<10 ml/min (met inbegrip van hemodialyse en CAPD) ¹	<i>daarna:</i> 125 mg / 48 u	<i>daarna:</i> 125 mg / 24 u	<i>daarna:</i> 125 mg / 24 u

¹ Na hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) zijn geen bijkomende doses nodig.

Verminderde leverfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast aangezien levofloxacin niet in relevante mate door de lever wordt gemetaboliseerd en hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden.

Ouderen

De dosering bij ouderen hoeft enkel te worden aangepast als dit op grond van de nierfunctie noodzakelijk wordt geacht (zie rubriek 4.4 'Tendinitis en peesruptuur' en 'Verlenging van het QT-interval').

Pediatrische patiënten

Levofloxacin EG 500 mg is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten in de groeifase (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Levofloxacin EG 500 mg dient zonder verpulveren en met voldoende vloeistof te worden ingeslikt. De tabletten mogen gehalveerd worden op de breukstreep om de dosis aan te passen. De tabletten mogen tijdens de maaltijd of tussen de maaltijden worden ingenomen. Omdat de absorptie kan worden verminderd (zie rubriek 4.5), moet Levofloxacin EG 500 mg ten minste twee uur voor of na de toediening van ijzerzouten, zinkzouten, magnesium- of aluminiumbevattende antacida of didanosine (*alleen didanosineformuleringen met aluminium of magnesium die bufferende stoffen bevatten*), en sucralfaat worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Levofloxacin EG 500 mag niet worden gebruikt:

- in geval van overgevoeligheid voor levofloxacin, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij patiënten met epilepsie
- bij patiënten met peesaandoeningen in de anamnese die gerelateerd zijn aan het gebruik van fluoroquinolonen
- bij kinderen of adolescenten in de groeifase
- tijdens de zwangerschap
- tijdens de borstvoedingsperiode

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluoroquinolonen bevatten, moet het gebruik van levofloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met levofloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Methicilline-resistente *S. aureus* bezitten zeer waarschijnlijk co-resistentie tegen fluoroquinolonen, waaronder levofloxacin. Bijgevolg wordt levofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of vermoede MRSA-infecties, tenzij de laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor levofloxacin hebben bevestigd (en gangbaar aanbevolen antibacteriële middelen voor de behandeling van MRSA-infecties als ongeschikt worden beschouwd).

Levofloxacin mag gebruikt worden bij de behandeling van acute bacteriële sinusitis en acute exacerbaties van chronische bronchitis wanneer deze infecties adequaat werden gediagnosticeerd.

De resistentie tegen fluoroquinolonen van *E. coli* – de meest frequente pathogeen die betrokken is bij urineweginfecties – varieert in de Europese Unie. Voorschrijvende artsen wordt geadviseerd om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *E. coli* tegen fluoroquinolonen.

Inhalatie-anthrax: het gebruik bij de mens is gebaseerd op *in vitro* gevoeligheidsgegevens van *Bacillus anthracis* en op gegevens uit dieronderzoek samen met beperkte gegevens bij de mens. De behandelende artsen moeten verwijzen naar de nationale en/of internationale consensusdocumenten over de behandeling van anthrax.

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluoroquinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig

worden behandeld met corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met levofloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Door Clostridium difficile veroorzaakte infecties

Indien er tijdens of na de behandeling met levofloxacin (inclusief enkele weken na de behandeling) diarree optreedt, in het bijzonder als deze ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, kan dit een symptoom zijn van een door *Clostridium difficile* veroorzaakte infectie (CDAD: *Clostridium difficile*-associated disease). De ernst van CDAD kan variëren van licht tot levensbedreigend; de meest ernstige vorm ervan is pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8). Het is bijgevolg belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree ontwikkelen tijdens of na een behandeling met levofloxacin. Als CDAD wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met levofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet onverwijld een geschikte behandeling worden ingesteld. Middelen die de peristaltiek remmen zijn in deze klinische situatie gecontra-indiceerd.

Patiënten met aanleg voor convulsies

Chinolonen kunnen de convulsiedrempel verlagen en convulsies uitlokken. Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie (zie rubriek 4.3) en dient, net als andere chinolonen, met de grootste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanleg voor convulsies en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met werkzame stoffen die de cerebrale convulsiedrempel verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5). Indien convulsies optreden (zie rubriek 4.8), dient de behandeling met levofloxacin stopgezet te worden.

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met latente of feitelijke defecten in de glucose-6-fosfaatdehydrogenase activiteit kunnen gevoelig zijn voor hemolytische reacties indien ze behandeld worden met chinolone antibiotica. Bijgevolg dient, als levofloxacin gebruikt moet worden bij deze patiënten, het potentiële optreden van hemolyse te worden gecontroleerd.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Aangezien levofloxacin hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosis van Levofloxacin EG 500 mg worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheidsreacties

Levofloxacin kan ernstige, potentieel fatale overgevoeligheidsreacties uitlokken (bv. angio-oedeem tot een anafylactische shock), soms na de eerste dosis (zie rubriek 4.8). In dit geval moet de patiënt onmiddellijk stoppen met de behandeling en contact opnemen met zijn/haar behandelend arts of een arts van de dienst spoedgevallen die de juiste eerste hulp zal verlenen.

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN: ook bekend als het syndroom van Lyell), Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), welke levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van levofloxacin (zie rubriek 4.8). Tijdens het voorschrijven dient men de patiënt te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en men dient de patiënt nauwgezet te controleren. Indien tekenen en symptomen verschijnen die deze reacties suggereren, stop dan onmiddellijk met levofloxacin en overweeg een alternatieve behandeling. Heeft de patiënt een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS, TEN of DRESS, door het gebruik van levofloxacin, dan de behandeling met levofloxacin bij deze patiënt nooit opnieuw starten.

Dysglykemie

Zoals voor alle chinolonen werden stoornissen in de bloedglucose, waaronder hypoglykemie en hyperglykemie, gemeld, vaker voorkomend bij ouderen, gewoonlijk bij diabetespatiënten die tegelijkertijd behandeld worden met een oraal hypoglykemiërend middel (bv. glibenclamide) of insuline. Er werden gevallen van hypoglykemisch coma gemeld. Bij diabetespatiënten wordt aanbevolen het bloedsuikergehalte nauwkeurig op te volgen (zie rubriek 4.8).

Preventie van fotosensibilisatie

Fotosensibilisatie werd gemeld met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten worden aangeraden zich niet onnodig bloot te stellen aan fel zonlicht of aan kunstmatige UV-straling (bv. hoogtezon, zonnebank) tijdens de behandeling en gedurende 48 uur na stopzetting van de behandeling om fotosensibilisatie te voorkomen.

Behandeling met levofloxacin moet onmiddellijk worden gestopt als een patiënt een stoornis in de bloedglucose meldt en men dient een alternatieve niet-fluoroquinolone antibacteriële behandeling te overwegen.

Patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten

Wegens de mogelijke toename van de coagulatiestesten (PT/INR) en/of bloedingen bij patiënten die behandeld worden met Levofloxacin EG 500 mg in combinatie met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine), moeten de coagulatiestesten gecontroleerd worden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Psychotische reacties

Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten die chinolonen kregen, waaronder levofloxacin. In zeer zeldzame gevallen ontwikkelden deze zich tot suïcidale gedachten en gedrag waarbij de patiënt zichzelf in gevaar brengt – soms na slechts één enkele dosis levofloxacin (zie rubriek 4.8). Indien deze reacties bij een patiënt optreden, dient levofloxacin te worden gestopt en dienen gepaste maatregelen genomen te worden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van levofloxacin bij psychotische patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte.

Verlenging van het QT-interval

Fluoroquinolonen, levofloxacin inbegrepen, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met bekende risicofactoren voor QT-intervalverlenging, zoals:

- congenitaal lang QT-syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen (bv. klasse IA en klasse III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde stoornis in de elektrolytenbalans (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is, in deze populaties, voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluoroquinolonen, inclusief levofloxacin.

(Zie rubrieken 4.2 *Ouderen*, 4.5, 4.8 en 4.9).

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met levofloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Lever- en galaandoeningen

Gezamenlijk gevallen van levernecrose tot fataal leverfalen werden met levofloxacin gerapporteerd, en dit vooral bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten zoals sepsis (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts indien zij

klachten en verschijnselen van leverziekte ontwikkelen, zoals anorexia, geelzucht, donkergekleurde urine, jeuk of een gevoelige buik.

Verergering van myasthenia gravis

Fluorochinolonen, waaronder levofloxacin, hebben een neuromusculaire blokkerende werking en kunnen de spierzwakte verergeren bij patiënten met myasthenia gravis. Er zijn postmarketing ernstige bijwerkingen gemeld, waaronder sterfgevallen en de behoefte aan respiratoire ondersteuning, die in verband gebracht konden worden met het gebruik van fluorochinolonen bij patiënten met myasthenia gravis. Levofloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

Oogaandoeningen

Indien het zicht verminderd is of enig ander effect op de ogen wordt waargenomen, dient onmiddellijk een oogarts geraadpleegd te worden (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Superinfectie

Het gebruik van levofloxacin, in het bijzonder indien langdurig, kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen. Als tijdens de behandeling een superinfectie optreedt, moeten gepaste maatregelen worden genomen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Bij patiënten die met levofloxacin behandeld worden, kan de bepaling van opiaten in de urine vals-positieve resultaten opleveren. Het kan nodig zijn om positieve opiaattesten door meer specifieke methoden te bevestigen.

Levofloxacin kan de groei van *Mycobacterium tuberculosis* remmen en kan bijgevolg vals-negatieve resultaten geven bij de bacteriologische diagnose van tuberculose.

Verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie na inname van fluorochinolonen, met name bij de oudere populatie.

Fluorochinolonen mogen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor aorta-aneurysma en aorta dissectie (bijvoorbeeld Marfansyndroom, vasculair Ehlers-Danlossyndroom, Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hypertensie, bekende atherosclerose).

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van ciprofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

Andere relevante informatie

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere geneesmiddelen op Levofloxacin EG 500 mg

IJzerzouten, zinkzouten, antacida op basis van magnesium of aluminium, didanosine

De absorptie van levofloxacin is aanzienlijk verminderd wanneer ijzerzouten, antacida op basis van magnesium of aluminium, of didanosine (alleen didanosineformuleringen met aluminium of magnesium die bufferende stoffen bevatten) gelijktijdig met levofloxacin-tabletten worden toegediend. De gelijktijdige toediening van fluorochinolonen met multivitaminen die zink bevatten, lijkt hun orale absorptie te verminderen. Er wordt aanbevolen om preparaten op basis van di- of trivalente kationen zoals ijzerzouten, zinkzouten, antacida op basis van magnesium of aluminium, of didanosine (alleen didanosineformuleringen met aluminium of magnesium die bufferende stoffen bevatten) niet binnen 2 uur voor of na de inname van levofloxacin-tabletten in te nemen (zie rubriek 4.2). Calciumzouten hebben een minimaal effect op de orale absorptie van levofloxacin.

Sucralfaat

De biologische beschikbaarheid van levofloxacin is significant verminderd bij gelijktijdige toediening van sucralfaat. Indien de patiënt tegelijkertijd sucralfaat en levofloxacin moet innemen, dan kan sucralfaat het beste 2 uur na de inname van levofloxacin worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Theofylline, fenbufen en vergelijkbare niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen

Een klinische studie toonde geen farmacokinetische interactie tussen levofloxacin en theofylline aan. De drempel voor cerebrale convulsies kan echter wel uitgesproken dalen wanneer chinolonen samen met theofylline, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen of andere producten die de epilepsiedrempel verlagen, worden toegediend.

De concentratie van levofloxacin was ongeveer 13% hoger in aanwezigheid van fenbufen dan wanneer het alleen gegeven werd.

Probenecide en cimetidine

Probenecide en cimetidine hebben een statistisch significant effect op de eliminatie van levofloxacin. Cimetidine en probenecide verlagen de renale klaring van levofloxacin met respectievelijk 24% en 34%. Dat komt omdat beide producten de renale tubulaire secretie van levofloxacin kunnen blokkeren. Het is echter onwaarschijnlijk dat, bij de doseringen getest in de studie, de statistisch significante kinetische verschillen klinisch relevant zijn.

Voorzichtigheid is geboden indien levofloxacin gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die de renale tubulaire secretie beïnvloeden zoals probenecide en cimetidine, vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie.

Andere relevante informatie

Klinisch-farmacologische studies hebben aangetoond dat de farmacokinetiek van levofloxacin niet in klinisch relevante mate beïnvloed werd bij gelijktijdige toediening van levofloxacin en de volgende geneesmiddelen: calciumcarbonaat, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Invloed van Levofloxacin EG 500 mg op andere geneesmiddelen

Ciclosporine

De halfwaardetijd van ciclosporine was met 33% toegenomen bij gelijktijdige toediening van levofloxacin.

Vitamine K-antagonisten

Bij patiënten die behandeld werden met levofloxacin in combinatie met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine), werden verhoogde coagulatiestesten (PT/INR) en/of bloedingen, die ernstig kunnen zijn, gemeld. De coagulatiestesten moeten derhalve gecontroleerd worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Zoals andere fluorochinolonen dient levofloxacin met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die reeds met geneesmiddelen behandeld worden waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen (bv. klasse IA en klasse III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4, Verlenging van het QT-interval).

Andere relevante informatie

In een farmacokinetische interactiestudie had levofloxacin geen invloed op de farmacokinetiek van theofylline (dat een probe substraat is voor CYP1A2), wat erop wijst dat levofloxacin geen CYP1A2-inhibitor is.

Andere vormen van interactie

Voedsel

Er werd geen klinisch significante interactie waargenomen met voedsel. Levofloxacin EG 500 mg mag dus worden toegediend zonder rekening te houden met de inname van voedsel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van levofloxacin bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Echter, in afwezigheid van gegevens bij de mens en omdat experimentele gegevens een risico op beschadiging van het gewichtsdragende kraakbeen bij het groeiende organisme door fluorochinolonen suggereren, mag levofloxacin niet door zwangere vrouwen worden gebruikt (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van levofloxacin in de moedermelk bij de mens; andere fluorochinolonen worden echter uitgescheiden in de moedermelk. In afwezigheid van gegevens bij de mens en omdat experimentele gegevens een risico op beschadiging van het gewichtsdragende kraakbeen bij het groeiende organisme door fluorochinolonen suggereren, mag levofloxacin niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

Levofloxacin veroorzaakte geen afname van de vruchtbaarheid of het reproductievermogen bij ratten.

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

Sommige bijwerkingen (bv. duizeligheid/vertigo, sufheid, gezichtsstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen verminderen en daarom een risico vormen in situaties waarin deze vaardigheden van bijzonder belang zijn (zoals bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines).

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande informatie is afkomstig van klinische studies die werden uitgevoerd bij meer dan 8300 patiënten, en van uitgebreide postmarketingervaring.

De frequenties in deze tabel worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Stelsel/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfecties waaronder Candida infectie Resistentie van		

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		pathogenen		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie Eosinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Pancytopenie Agranulocytose Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Anafylactische shock ^a Anafylactoïde shock ^a (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	Hypoglykemie in het bijzonder bij diabetespatiënten (zie rubriek 4.4)	Hyperglykemie Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen *	Slapeloosheid	Angst Verwarde toestand Zenuwachtigheid	Psychotische reacties (met bv. hallucinaties, paranoia) Depressie Agitatie Abnormale dromen Nachtmerries	Psychotische stoornissen met gedrag waarbij de patiënt zichzelf in gevaar brengt, waaronder suïcidale gedachten of suïcidale pogingen (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen *	Hoofdpijn Duizeligheid	Slaperigheid Tremor Dysgeusie	Convulsies (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Paresthesie	Perifere sensorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Perifere sensomotorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Parosmie met inbegrip van anosmie Dyskinesie Extrapiramidale stoornis Ageusie Syncope Goedaardige intracraniale hypertensie
Oogaandoeningen *			Gezichtsstoornissen zoals wazig zicht (zie rubriek 4.4.)	Tijdelijk gezichtsverlies (zie rubriek 4.4.)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen *		Vertigo	Tinnitus	Gehoorverlies Verminderd gehoor

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Hartaandoeningen			Tachycardie Palpitaties	Ventriculaire tachycardie die kan leiden tot hartstilstand Ventriculaire aritmie en torsade de pointes (voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu		Bronchospasme Allergische pneumonitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid	Buikpijn Dyspepsie Flatulentie Constipatie		Hemorragische diarree die in zeer zeldzame gevallen kan wijzen op enterocolitis, inclusief pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen (ALAT/ASAT, alkalisch fosfatase, GGT)	Verhoogd bilirubine in het bloed		Geelzucht en ernstige leverbeschadiging, inclusief fatale gevallen met acuut leverfalen, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten (zie rubriek 4.4) Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen ^b		Rash Pruritus Urticaria Hyperhidrose	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) Fixed-drug eruption	Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson-syndroom Erythema multiforme Fotosensibiliteitsreactie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*		Artralgie Myalgie	Peesaandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.4) inclusief tendinitis (bv. achillespees)	Rabdomyolyse Peesruptuur (bv. achillespees) (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Ligamentruptuur Spierruptuur

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
			Spierzwakte die van bijzonder belang kan zijn bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Artritis
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogd creatinine in het bloed	Acuut nierfalen (bv. als gevolg van interstitiële nefritis)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*		Asthenie	Pyrexie	Pijn (waaronder pijn in de rug, de borst en de ledematen)

^a Anafylactische en anafylactoïde reacties kunnen soms zelfs na de eerste dosis optreden.

^b Mucocutane reacties kunnen soms zelfs na de eerste dosis optreden.

* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Andere bijwerkingen die in verband werden gebracht met de toediening van fluorochinolonen, zijn onder meer:

- aanvallen van porfyrie bij patiënten met porfyrie

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Volgens toxicologisch onderzoek bij dieren of klinisch farmacologisch onderzoek uitgevoerd met suprathérapeutische doses, zijn als belangrijkste symptomen na acute overdosis met Levofloxacin EG 500 mg tabletten te verwachten: symptomen van het centrale zenuwstelsel zoals verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen, convulsies en verlenging van het QT-interval, alsook gastro-intestinale reacties zoals misselijkheid en erosie van de slijmvliezen.

In de postmarketingperiode zijn effecten op het centrale zenuwstelsel waaronder een verwarde toestand, convulsies, hallucinaties en tremor waargenomen.

Bij overdosering dient een symptomatische behandeling te worden ingesteld. Gezien de mogelijkheid van een verlenging van het QT-interval moet ECG-monitoring worden uitgevoerd. Antacida kunnen ter bescherming van het maagslijmvlies worden gebruikt. Hemodialyse, inclusief peritoneale dialyse en CAPD, is niet effectief om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen van het chinolone-type, fluorochinolonen
ATC-code: J01MA12

Levofloxacin is een synthetisch antibacterieel middel uit de klasse van de fluorochinolonen. Levofloxacin is het S-enantiomeer (linksdraaiende vorm) van de racemische actieve stof ofloxacin.

Werkingsmechanisme

Zoals de andere antibacteriële middelen uit de klasse van de fluorochinolonen werkt levofloxacin op het DNA - DNA-gyrasecomplex en op het topo-isomerase IV.

PK/PD-relaties

De graad van de bactericide-activiteit van levofloxacin hangt af van de verhouding tussen de maximale serumconcentratie (C_{max}) of de oppervlakte onder de curve (area under the curve of AUC), en de minimale inhiberende concentratie (MIC).

Resistentiemechanisme

De resistentie tegen levofloxacin is verworven door een stapsgewijs proces van mutaties op de targetplaats in beide type II topo-isomerasen, DNA-gyrase en topo-isomerase IV. Andere resistentiemechanismen zoals permeatiebarrières (frequent bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook invloed hebben op de gevoeligheid voor levofloxacin.

Er is kruisresistentie tussen levofloxacin en andere fluorochinolonen waargenomen. Gezien het werkingsmechanisme bestaat er in het algemeen geen kruisresistentie tussen levofloxacin en andere klassen van antibacteriële middelen.

Breekpunten

De MIC-breekpunten voor levofloxacin aanbevolen door EUCAST, die een onderscheid maken tussen gevoelige en matig gevoelige organismen en tussen matig gevoelige en resistente organismen, zijn vermeld in onderstaande tabel van de MIC-testen (mg/l).

De klinische MIC-breekpunten voor levofloxacin van EUCAST (versie 2.0, 2012-01-01):

Pathoog	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Niet species-gerelateerde breekpunten ⁴	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹ De breekpunten voor levofloxacin hebben betrekking op een behandeling met hoge doses.

² Een lage graad van resistentie tegen fluorochinolonen (MIC's van ciprofloxacin van 0,12- 0,5 mg/l) kan optreden, maar er is geen bewijs dat een lage graad van resistentie klinische betekenis heeft bij luchtweginfecties met *H. influenzae*.

³ Stammen met MIC-waarden boven het gevoeligheidsbreekpunt zijn zeer zeldzaam of werden nog niet gemeld. Voor elk dergelijk isolaat moeten de identificatie- en antimicrobiële

gevoeligheidstesten herhaald worden. Indien de resultaten bevestigd worden, moet het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd worden. Totdat er bewijs is voor wat betreft de klinische respons voor bevestigde isolaten met MIC boven het huidige resistentiebreekpunt, moeten ze als resistent worden gerapporteerd.

⁴ Breekpunten zijn van toepassing op een orale dosis van 500 mg x 1 tot 500 mg x 2 en een intraveneuze dosis van 500 mg x 1 tot 500 mg x 2.

De prevalentie van resistentie kan voor bepaalde species geografisch en metertijd variëren. Het is wenselijk informatie op te vragen over de lokale stand van resistentie, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient men de mening van een expert te vragen in gevallen waar het plaatselijk optreden van resistentie dusdanig is dat het nut van het actieve bestanddeel voor ten minste sommige infectietypen twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige soorten

Aerobe grampositieve bacteriën

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus methicilline-gevoelig
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, groep C en G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aerobe gramnegatieve bacteriën

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Anaerobe bacteriën

Peptostreptococcus

Andere

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe grampositieve bacteriën

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus methicilline-resistent*

Coagulase negatieve *Staphylococcus spp*

Aerobe gramnegatieve bacteriën

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Anaerobe bacteriën

Bacteroides fragilis

Inherent resistente stammen

Aerobe grampositieve bacteriën

Enterococcus faecium

* Methicilline-resistente *S. aureus* vertoont zeer waarschijnlijk co-resistentie tegen fluoroquinolonen, waaronder levofloxacin.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt levofloxacin snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt binnen 1-2 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt 99 - 100%.

Voedselinname heeft weinig effect op de absorptie van levofloxacin.

De steady state wordt bereikt binnen 48 uur na een doseringsschema van 500 mg een- of tweemaal daags.

Distributie

Ongeveer 30 - 40% van levofloxacin wordt gebonden aan serumproteïnen.

Het gemiddelde distributievolume van levofloxacin bedraagt ongeveer 100 l na enkelvoudige en herhaalde toediening van doses van 500 mg, wat wijst op een uitgebreide distributie in de lichaamweefsels.

Penetratie in weefsels en lichaamsvocht

Er werd aangetoond dat levofloxacin penetreert in bronchiale mucosa, epitheelvloeistof, alveolaire macrofagen, longweefsel, huid (blaarvocht), prostaatweefsel en urine. Levofloxacin penetreert echter slecht in cerebrospinaal vocht.

Biotransformatie

Levofloxacin wordt nauwelijks gemetaboliseerd. Zijn metabolieten zijn desmethyl-levofloxacin en levofloxacin-N-oxide. Deze metabolieten maken minder dan 5% uit van de dosis en worden via de urine uitgescheiden. Levofloxacin is stereochemisch stabiel en ondergaat geen chirale inversie.

Eliminatie

Na orale en intraveneuze toediening verloopt de eliminatie van levofloxacin uit het plasma betrekkelijk traag ($t_{1/2}$: 6 – 8 uur). Levofloxacin wordt vooral door de nieren uitgescheiden (>85% van de toegediende dosis).

De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring van levofloxacin na een enkelvoudige dosis van 500 mg bedroeg 175 +/- 29,2 ml/min.

Er zijn geen grote verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin na intraveneuze of orale toediening, waaruit kan worden afgeleid dat deze beide toegangswegen inwisselbaar zijn.

Lineariteit

Levofloxacin volgt een lineaire farmacokinetiek over een interval van 50 tot 1000 mg.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van levofloxacin wordt beïnvloed door nierinsufficiëntie. Naarmate de nierfunctie afneemt, verminderen de eliminatie en de renale klaring van levofloxacin en stijgt de eliminatiehalfwaardetijd zoals in de onderstaande tabel wordt getoond:

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 500 mg

Cl _{cr} [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [uur]	35	27	9

Ouderen

Er bestaan geen grote verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen jonge en oudere personen, met uitzondering van de verschillen die te maken hebben met de creatinineklaring.

Verschillen tussen de geslachten

Een afzonderlijke analyse bij mannen en vrouwen wees op geringe tot marginale verschillen tussen de geslachten in de farmacokinetiek van levofloxacin. Er zijn geen aanwijzingen dat deze verschillen tussen de geslachten van klinisch belang zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Levofloxacin had geen negatief effect op de vruchtbaarheid of het reproductievermogen bij ratten en het enige gevolg voor de foetus was een vertraagde maturatie ten gevolge van de toxiciteit bij het moederdier.

Levofloxacin veroorzaakte geen genmutaties in bacteriële cellen of zoogdiercellen, maar leidde wel tot chromosoomafwijkingen in de longcellen van Chinese hamsters *in vitro*. Deze effecten kunnen toegeschreven worden aan de inhibitie van topo-isomerase II. Uit de *in vivo* testen (testen op microkernen, uitwisseling van zusterchromatiden, onvoorziene DNA-synthese, letale dominantietest) bleek geen enkel genotoxisch potentieel.

Studies bij muizen toonden aan dat levofloxacin enkel in zeer hoge doses fototoxische activiteit heeft. Levofloxacin vertoonde geen genotoxische effecten in een fotomutageniciteitsstudie en verminderde de tumorontwikkeling in een fotocarcinogeniciteitsstudie.

Net als andere fluorochinolonen heeft levofloxacin effecten op het kraakbeen (vorming van blaren en holtes) bij ratten en honden. Deze effecten waren meer uitgesproken bij jonge dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Microkristallijne cellulose type 102
Gepoederde cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel (zetmeel van graan)
Maïszetmeel
Crospovidon type A
Povidon K25
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling: Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol 4000
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Zwart ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen
Verpakkingsgrootten met 2, 5, 7, 10, 20, 30, 50 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b 22
1020 Brussel

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

BE379863

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/10/2010

Datum van laatste verlenging: 29/11/2013

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2021

Datum van herziening van de tekst: 03/2021