

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofloxacin Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levofloxacin (als hemihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 25,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtoranje-roze, achthoekige, biconvexe filmomhulde tablet met aan één kant een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Levofloxacin Sandoz is geïndiceerd voor gebruik 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 antrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4))

Voor de hieronder vermelde infecties mag Levofloxacin Sandoz uitsluitend gebruikt worden wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties:

- Acute bacteriële sinusitis
- Acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis
- Community-acquired pneumonie
- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen
- Ongecompliceerde cystitis (zie rubriek 4.4)

Levofloxacin Sandoz mag ook worden gebruikt om een behandelingskuur te vervolledigen bij patiënten die zijn verbeterd tijdens een initiële behandeling met levofloxacin intraveneus.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een geschikt gebruik van antibacteriële middelen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Levofloxacin Sandoz filmomhulde tabletten wordt een- of tweemaal per dag toegediend. De dosering hangt af van het type en de ernst van de infectie en van de gevoeligheid van de vermoedelijke oorzakelijke pathogeen.

Levofloxacin Sandoz filmomhulde tabletten kan ook worden gebruikt om een behandelingskuur te vervolledigen bij patiënten die zijn verbeterd tijdens een initiële behandeling met levofloxacin intraveneus; gezien de bio-equivalentie van de parenterale en de orale vormen kan dezelfde dosering worden gebruikt.

### Dosering

De volgende doseringen kunnen worden aanbevolen voor Levofloxacin Sandoz:

#### Dosering bij patiënten met een normale nierfunctie

(creatinineklaring > 50 ml/min)

Indicaties	Dagelijkse dosis (afhankelijk van de ernst)	Duur van behandeling (afhankelijk van de ernst)
Acute bacteriële sinusitis	500 mg eenmaal per dag	10-14 dagen
Acute bacteriële exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis	500 mg eenmaal per dag	7-10 dagen
Community-acquired pneumonie	500 mg een- of tweemaal per dag	7-14 dagen
Acute pyelonefritis	500 mg eenmaal per dag	7-10 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg eenmaal per dag	7-14 dagen
Ongecompliceerde cystitis	250 mg eenmaal per dag	3 dagen
Chronische bacteriële prostatitis	500 mg eenmaal per dag	28 dagen
Gecompliceerde infecties van huid en weke delen	500 mg een- of tweemaal per dag	7-14 dagen
Inhalatie antrax	500 mg eenmaal per dag	8 weken

### Speciale populaties

#### Patiënten met verminderde nierfunctie

(creatinineklaring ≤ 50 ml/min)

Toedieningsschema			
	250 mg/24 u	500 mg/24 u	500 mg/12 u
<b>Creatinineklaring</b>	<i>eerste dosis:</i> 250 mg	<i>eerste dosis:</i> 500 mg	<i>eerste dosis:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>daarna:</i> 125 mg/24 uur	<i>daarna:</i> 250 mg/24 uur	<i>daarna:</i> 250 mg/12 uur
19-10 ml/min	<i>daarna:</i> 125 mg/48 uur	<i>daarna:</i> 125 mg/24 uur	<i>daarna:</i> 125 mg/12 uur
< 10 ml/min (met inbegrip van hemodialyse en CAPD)*	<i>daarna:</i> 125 mg/48 uur	<i>daarna:</i> 125 mg/24 uur	<i>daarna:</i> 125 mg/24 uur

\* Er zijn geen extra doses vereist na hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD).

### **Patiënten met verminderde leverfunctie**

Er is geen aanpassing van de dosering vereist aangezien levofloxacin niet in relevante mate door de lever wordt gemetaboliseerd en hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden.

### **Ouderen**

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij ouderen tenzij volgens de nierfunctie (zie rubriek 4.4 “Tendinitis en peesruptuur” en “Verlenging van het QT-interval”).

### **Pediatrische patiënten**

Levofloxacin Sandoz mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten in de groei (zie rubriek 4.3).

### **Wijze van toediening**

Levofloxacin Sandoz filmomhulde tabletten moet in zijn geheel worden doorgeslikt zonder de tablet te pletten en met voldoende water. Ze mogen op de breukstreep worden gebroken om de dosis aan te passen. De tabletten mogen tijdens of buiten de maaltijden worden ingenomen. Levofloxacin Sandoz filmomhulde tabletten moet minstens twee uur voor of na ijzerzouten, zinkzouten, magnesium- of aluminiumhoudende antacida of didanosine (*alleen galenische vormen van didanosine met aluminium- of magnesiumhoudende buffers*) en toediening van sucralfaat aangezien de absorptie kan verminderen (zie rubriek 4.5).

## **4.3 Contra-indicaties**

Levofloxacin mag niet worden gebruikt:

- bij patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stof of andere chinolonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- bij patiënten met epilepsie,
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van peesproblemen als gevolg van toediening van fluorochinolonen,
- bij kinderen en adolescenten in de groei,
- tijdens de zwangerschap,
- bij vrouwen die borstvoeding geven.

## **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 fluorochinolonen 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).

### ***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 levofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

### ***Risico's op resistentie***

Meticillineresistente *S. aureus* vertoont zeer waarschijnlijk kruisresistentie tegen fluorochinolonen zoals levofloxacin. Daarom wordt levofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of

vermoede MRSA-infecties tenzij de laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor levofloxacin bevestigen (en als de antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aangeraden voor de behandeling van MRSA-infecties, ongeschikt worden geacht).

Levofloxacin kan worden gebruikt bij de behandeling van acute bacteriële sinusitis en acute exacerbatie van chronische bronchitis als die infecties goed zijn gediagnosticeerd.

Resistentie van *E. coli* - de frequentste verwekker van urineweginfecties - tegen fluorochinolonen varieert in de Europese Unie. De voorschrijvende artsen moeten rekening houden met de lokale prevalentie van resistentie van *E. coli* tegen fluorochinolonen.

Inhalatieantrax: gebruik bij de mens is gebaseerd op gegevens over de *in-vitro*gevoeligheid van *Bacillus anthracis* en op dierexperimentele gegevens samen met beperkte gegevens bij de mens. De behandelende artsen moeten rekening houden met nationale en/of internationale consensusdocumenten betreffende de behandeling van antrax.

### ***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 fluorochinolonen 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 patiënten die dagelijkse doses van 1.000 mg levofloxacin krijgen, 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.

### ***Myoclonus***

Er zijn gevallen van myoclonus gemeld bij patiënten die levofloxacin kregen (zie rubriek 4.8). Het risico op myoclonus is verhoogd bij oudere patiënten en bij patiënten met nierinsufficiëntie als de dosis levofloxacin niet wordt aangepast volgens de creatinineklaring. Levofloxacin dient onmiddellijk te worden stopgezet bij het eerste optreden van myoclonus en de juiste behandeling dient te worden gestart.

### ***Met Clostridium difficile samenhangende ziekte***

Diarree, vooral een ernstige, persisterende en/of bloederige diarree, tijdens of na behandeling met levofloxacin (waaronder verscheidene weken na de behandeling), kan een symptoom zijn van met *Clostridium difficile* geassocieerde ziekte (CDAD). De ernst van CDAD kan gaan van licht tot levensbedreigend, de zwaarste vorm van CDAD is pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk aan die diagnose te denken bij patiënten die een ernstige diarree ontwikkelen tijdens of na behandeling met levofloxacin. Als CDAD wordt vermoed of bevestigd, moet levofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet meteen een geschikte behandeling worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in die klinische situatie gecontra-indiceerd.

### ***Patiënten die gepredisponeerd zijn tot epilepsieaanvallen***

Chinolonen kunnen de epilepsiedrempel verlagen en epilepsieaanvallen uitlokken. Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie (zie rubriek 4.3) en net zoals met andere chinolonen is de grootste voorzichtigheid geboden bij patiënten die voorbeschikt zijn tot epilepsieaanvallen of die gelijktijdig worden behandeld met werkzame stoffen die de epilepsiedrempel in de hersenen verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5). In geval van convulsieve aanvallen (zie rubriek 4.8) moet de behandeling met levofloxacin worden stopgezet.

### ***Patiënten met G-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie***

Patiënten met een latente of feitelijke deficiëntie van de glucose-6-fosfaatdehydrogenaseactiviteit kunnen vatbaar zijn voor hemolytische reacties bij behandeling met chinolonantibiotica. Als levofloxacin bij die patiënten moet worden gebruikt, moet daarom worden gelet op het mogelijke optreden van hemolyse.

### ***Patiënten met nierinsufficiëntie***

Aangezien levofloxacin vooral door de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosering van Levofloxacin Sandoz worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

### ***Overgevoeligheidsreacties***

Levofloxacin kan ernstige, potentieel fatale overgevoeligheidsreacties veroorzaken (bv. angio-oedeem gaande tot anafylactische shock), soms na de initiële dosis (zie rubriek 4.8). De patiënten moeten de behandeling onmiddellijk stopzetten en contact opnemen met hun arts of een spoedgevallenspecialist, die geschikte spoedmaatregelen zal nemen.

### ***Ernstige cutane bijwerkingen***

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN: ook bekend als het syndroom van Lyell), Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), 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, DRESS of AGEP, door het gebruik van levofloxacin, dan de behandeling met levofloxacin bij deze patiënt nooit opnieuw starten.

### ***Dysglykemie***

Zoals met alle chinolonen zijn stoornissen van de glykemie, zowel hypoglykemie als hyperglykemie, gerapporteerd, vaker voorkomend bij ouderen, gewoonlijk bij diabetespatiënten die een concomiterende behandeling kregen met orale antidiabetica (bijv. glibenclamide) of met insuline. Er zijn gevallen van hypoglykemisch coma gerapporteerd. Bij diabetespatiënten wordt zorgvuldige controle van de bloedglucosespiegel aanbevolen (zie rubriek 4.8).

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

### ***Preventie van fotosensibilisatie***

Fotosensibilisatie is gerapporteerd met levofloxacin (zie rubriek 4.8). De patiënten krijgen de raad om zich niet onnodig bloot te stellen aan sterk zonlicht of artificiële UV-stralen (bijv. zonnelamp, solarium) tijdens de behandeling en gedurende 48 uur na stopzetting van de behandeling om fotosensibilisatie te voorkomen.

### ***Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten***

Gezien de mogelijke verhoging van de stollingsparameters (PTT/INR) en/of bloeding bij patiënten die worden behandeld met levofloxacin in combinatie met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine), moeten de stollingsparameters worden gecontroleerd als die geneesmiddelen concomitant worden toegediend (zie rubriek 4.5).

### ***Psychotische reacties***

Psychotische reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die chinolonen kregen, waaronder levofloxacin. In zeer zeldzame gevallen zijn die verergerd tot zelfmoordgedachten en zichzelf in gevaar brengen - soms na een enkele dosis van levofloxacin (zie rubriek 4.8). Indien deze reacties bij een patiënt optreden, dient levofloxacin onmiddellijk te worden gestopt bij de eerste tekenen of symptomen van

deze reacties, en moeten patiënten geadviseerd worden om contact op te nemen met hun voorschrijver voor advies. Alternatieve niet-fluoroquinolone antibacteriële behandeling moet worden overwogen en gepaste maatregelen dienen genomen te worden. Voorzichtigheid is geboden als levofloxacin wordt gebruikt bij psychotische patiënten of bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte.

### ***Verlenging van het QT-interval***

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van fluorochinolonen, met inbegrip van levofloxacin, bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval zoals:

- aangeboren lang-QT-syndroom
- concomitant gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA- en klasse III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- ongecorrigeerde elektrolytenstoornissen (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartziekte (bv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluorochinolonen waaronder levofloxacin in die populaties.

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

### ***Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie***

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasuarteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroïden.

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

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

### ***Perifere neuropathie***

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen 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***

Er zijn met levofloxacin gevallen gerapporteerd van levernecrose gaande tot een fataal leverfalen, vooral bij patiënten met een ernstige onderliggende ziekte, zoals sepsis (zie rubriek 4.8). De patiënten moeten de raad krijgen de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts als er tekenen en symptomen van leverziekte optreden, zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of een gevoelig abdomen.

### ***Exacerbatie van myasthenia gravis***

Fluorochinolonen zoals levofloxacin hebben een neuromusculair blokkerende activiteit en kunnen de spierzwakte bij patiënten met myasthenia gravis verergeren. In de postmarketingbewaking zijn ernstige bijwerkingen waaronder sterfgevallen en noodzaak tot respiratoire ondersteuning gerapporteerd bij gebruik van fluorochinolonen bij patiënten met myasthenia gravis. Levofloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

### ***Gezichtsstoornissen***

In geval van gezichtsstoornissen of effecten op de ogen moet onmiddellijk een oogarts worden geraadpleegd (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

### ***Superinfectie***

Het gebruik van levofloxacin, vooral langdurig gebruik, kan resulteren in overgroei van niet-gevoelige organismen. Als een superinfectie optreedt tijdens behandeling, moeten geschikte maatregelen worden genomen.

### ***Acute pancreatitis***

Acute pancreatitis kan worden waargenomen bij patiënten die levofloxacin gebruiken. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Patiënten die misselijkheid, malaise, ongemak in de buik, acute buikpijn of braken ervaren, moeten onmiddellijk medisch worden geëvalueerd. Als acute pancreatitis wordt vermoed, moet levofloxacin worden stopgezet; indien bevestigd, mag levofloxacin niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis (zie rubriek 4.8).

### ***Bloedaandoeningen***

Beenmergfalen, waaronder leukopenie, neutropenie, pancytopenie, hemolytische anemie, trombocytopenie, aplastische anemie of agranulocytose, kunnen zich ontwikkelen tijdens de behandeling met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Als een van deze bloedaandoeningen wordt vermoed, moet het bloedbeeld worden gecontroleerd. In geval van abnormale resultaten dient stopzetting van de behandeling met levofloxacin te worden overwogen.

### ***Interferentie met laboratoriumtests***

Bij patiënten die worden behandeld met levofloxacin, kan opsporing van opiaten in urine fout positieve uitkomsten geven. Het kan nodig zijn om een positieve opiaatscreening te bevestigen met een specifiekere methode.

Levofloxacin kan de groei van *Mycobacterium tuberculosis* remmen en kan dus fout negatieve uitkomsten geven bij de bacteriologische diagnose van tuberculose.

### ***Lactose***

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### ***Natrium***

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### **Effect van andere geneesmiddelen op Levofloxacin Sandoz**

###### ***IJzerzouten, zinkzouten, magnesium- of aluminiumhoudende antacida, didanosine***

De absorptie van levofloxacin vermindert significant als ijzerzouten, magnesium- of aluminiumhoudende antacida of didanosine (*alleen galenische vormen van didanosine met aluminium- of magnesiumhoudende buffers*) tegelijk met Levofloxacin Sandoz tabletten worden toegediend. Gelijktijdige toediening van fluorochinolonen met multivitaminen die zink bevatten, blijkt hun orale absorptie te verminderen. Het wordt aanbevolen preparaten die divalente of trivalente kationen bevatten, zoals ijzerzouten, zinkzouten of magnesium- of aluminiumhoudende antacida of didanosine (*alleen galenische vormen van didanosine met aluminium- of magnesiumhoudende buffers*) niet in te nemen 2 uur voor of na toediening van een Levofloxacin Sandoz tablet (zie rubriek 4.2). Calciumzouten hebben een minimaal effect op de orale absorptie van levofloxacin.

###### ***Sucralfaat***

De biologische beschikbaarheid van Levofloxacin Sandoz tabletten vermindert significant als het samen met sucralfaat wordt toegediend. Als de patiënt zowel sucralfaat als Levofloxacin Sandoz moet krijgen, wordt aanbevolen om sucralfaat 2 uur na de Levofloxacin Sandoz tablet toe te dienen (zie rubriek 4.2).

###### ***Theofylline, fenbufen en soortgelijke niet-steroidale ontstekingsremmende middelen***

In een klinische studie werden geen farmacokinetische interacties gevonden tussen levofloxacin en theofylline. Er kan echter een uitgesproken daling van de epilepsiedrempel optreden als chinolonen samen worden gegeven met theofylline, niet-steroidale ontstekingsremmende middelen of andere geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen.

De levofloxacinconcentraties waren ongeveer 13% hoger in aanwezigheid van fenbufen dan bij toediening alleen.

###### ***Probenecide en cimetidine***

Probenecide en cimetidine hadden een statistisch significant effect op de eliminatie van levofloxacin. Cimetidine verlaagde de renale klaring van levofloxacin met 24% en die van probenecide met 34%. Dat komt omdat beide geneesmiddelen de secretie van levofloxacin door de niertubuli kunnen blokkeren. Met de doseringen die in de studie zijn getest, zijn de statistisch significante kinetische verschillen echter waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Voorzichtigheid is geboden als levofloxacin samen wordt toegediend met geneesmiddelen die invloed hebben op de tubulaire secretie zoals probenecide en cimetidine, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie.

###### **Andere relevante informatie**

In klinisch-farmacologische studies is aangetoond dat de farmacokinetiek van levofloxacin niet in klinisch relevante mate wordt beïnvloed als levofloxacin samen wordt toegediend met de volgende geneesmiddelen: calciumcarbonaat, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

##### **Effect van Levofloxacin Sandoz op andere geneesmiddelen**

###### ***Ciclosporine***

De halfwaardetijd van ciclosporine steeg met 33% als het samen met levofloxacin werd toegediend.

###### ***Vitamine K-antagonisten***

Verhoogde waarden van stollingsparameters (PTT/INR) en/of bloeding, die ernstig kunnen zijn, zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met levofloxacin in combinatie met een vitamine

K-antagonist (zoals warfarine). Daarom moeten de stollingsparameters worden gecontroleerd bij patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten (zie rubriek 4.4).

#### ***Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen***

Net zoals met andere fluoroquinolonen is voorzichtigheid geboden bij gebruik van levofloxacin bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA- en klasse III-antiarritmica, 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 (een peilsubstraat voor CYP1A2), wat erop wijst dat levofloxacin geen CYP1A2-remmer is.

#### **Andere vormen van interacties**

##### ***Voedsel***

Er is geen klinisch relevante interactie met voedsel. Levofloxacin Sandoz tabletten mogen daarom tijdens of buiten de maaltijden worden toegediend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### ***Zwangerschap***

Er is 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 reproductietoxiciteit betreft (zie rubriek 5.3).

Bij gebrek aan gegevens bij de mens en aangezien experimentele gegevens wijzen op een risico op beschadiging door fluoroquinolonen van gewichtdragend kraakbeen van het groeiende lichaam, mag levofloxacin niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

### ***Borstvoeding***

Levofloxacin Sandoz is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Er is onvoldoende informatie over de excretie van levofloxacin in de moedermelk bij de mens; andere fluoroquinolonen worden echter in de moedermelk uitgescheiden. Bij gebrek aan gegevens bij de mens en aangezien experimentele gegevens wijzen op een risico op beschadiging door fluoroquinolonen van gewichtdragend kraakbeen van het groeiende lichaam, mag levofloxacin niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

### ***Vruchtbaarheid***

Levofloxacin veroorzaakte geen stoornissen van de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten (zie rubriek 5.3).

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

Levofloxacin Sandoz heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Sommige bijwerkingen (bv. duizeligheid, sufheid, gezichtsstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren en kunnen daarom een risicofactor vormen in situaties waarin die vermogens van bijzonder belang zijn (bijv. met een auto rijden of machines bedienen).

## **4.8 Bijwerkingen**

Onderstaande informatie is gebaseerd op gegevens uit klinische studies bij meer dan 8.300 patiënten en op uitgebreide ervaring na het in de handel brengen.

Bij de definitie van de frequenties, in onderstaande tabel, wordt de volgende conventie gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), niet bekend (kan niet worden geraamd op grond van de beschikbare gegevens).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Tabel met bijwerkingen

Systeem-/orgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Schimmelinfectie met inbegrip van Candida-infectie Resistentie van pathogenen		
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Leukopenie Eosinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Beenmergfalen inclusief aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, hemolytische anemie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Angio-oedeem Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Anafylactische shock <sup>a</sup> Anafylactoïde shock <sup>a</sup> (zie rubriek 4.4)
<b>Endocriene aandoeningen</b>			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Anorexie	Hypoglykemie, vooral bij diabetespatiënten Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)	Hyperglykemie (zie rubriek 4.4)
<b>Psychische stoornissen*</b>	Insomnia	Angst Verwardheids-toestand Zenuwachtigheid	Psychotische reacties (met bijv. hallucinatie, paranoia) Depressie Agitatie Abnormale dromen Nachtmerries Delirium	Psychotische stoornissen waarbij patiënt zichzelf in gevaar brengt, met inbegrip van zelfmoordgedachten of -poging (zie rubriek 4.4) Manie Paniekaanval
<b>Zenuwstelselaandoeningen*</b>	Hoofdpijn Duizeligheid	Somnolentie Tremor Dysgeusie	Convulsie (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Paresthesie Geheugenvermindering	Perifere sensibele neuropathie (zie rubriek 4.4) Perifere sensibele en motorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Parosmie met

Systeem-/orgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				inbegrip van anosmie Dyskinesie Extrapiramidale stoornis Ageusie Syncope Goedaardige intracraniale hypertensie Myoclonus Neuralgie
<b>Oogaandoeningen*</b>			Gezichtsstoornissen zoals wazig zicht (zie rubriek 4.4)	Voorbijgaand gezichtsverlies (zie rubriek 4.4) Uveïtis
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*</b>		Vertigo	Tinnitus	Gehoordaling Gehoortoornis
<b>Hartaandoeningen**</b>			Tachycardie Hartkloppingen	Ventrikeltachycardie, die kan resulteren in hartstilstand Ventriculaire ritmestoornissen en torsade de pointes (overwegend gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
<b>Bloedvataandoeningen**</b>			Hypotensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Dyspneu		Bronchospasme Allergische pneumonitis
<b>Maag- darmstelselaandoeningen</b>	Diarree Braken Nausea	Buikpijn Dyspepsie Flatulentie Constipatie		Diarree - hemorragische, die in zeer zeldzame gevallen kan wijzen op een enterocolitis, met inbegrip van pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Pancreatitis (zie rubriek 4.4)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Verhoogde leverenzymen (ALT/AST, alkalische fosfatase, GGT)	Verhoogd bilirubinegehalte in het bloed		Geelzucht en ernstige beschadiging van de lever met inbegrip van gevallen met fataal acuut leverfalen,

Systeem-/orgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				hoofdzakelijk bij patiënten met een ernstige onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4) Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen<sup>b</sup></b>		Rash Pruritus Urticaria Hyperhidrose	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), fixed-drug eruption	Toxische epidermale necrolyse Stevens-johnsonsyndroom Erythema multiforme Fotosensitiviteitsreactie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis Hyperpigmentatie van de huid Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) (zie rubriek 4.4)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*</b>		Gewrichtspijn Spierpijn	Peesafwijkingen (zie rubrieken 4.3 en 4.4) met inbegrip van tendinitis (bijv. van de achillespees) Spierzwakte, die van bijzonder belang kan zijn bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse Peesruptuur (bijv. van de achillespees) (zie rubriek 4.3 en 4.4) Ligamentscheur Spierscheur Artritis
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Verhoogd serumcreatinine	Acuut nierfalen (bijv. door interstitiële nefritis)	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*</b>		Asthenie	Pyrexie	Pijn (met inbegrip van pijn in de rug, de borstkas en de extremiteiten)

<sup>a</sup> Anafylactische en anafylactoïde reacties kunnen soms optreden, zelfs na de eerste dosis

<sup>b</sup> Mucocutane reacties kunnen soms optreden, zelfs na de eerste dosis

\*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 en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en suïcidale gedachten), geheugen- en concentratieverlies, 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). \*\* Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Andere bijwerkingen die in verband werden gebracht met toediening van fluorochinolonen zijn:

- 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

Volgens toxiciteitsstudies bij dieren of klinische farmacologiestudies uitgevoerd met suprathérapeutische doseringen zullen de belangrijkste tekenen na een acute overdosering van Levofloxacin Sandoz filmomhulde tabletten waarschijnlijk symptomen van het centrale zenuwstelsel zijn, zoals verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen en convulsieve epilepsieaanvallen, verlenging van het QT-interval en maag-darmreacties zoals nausea en slijmvlieserosies.

Effecten op het CZS zoals verwardheid, convulsie, myoclonus, hallucinatie en tremor zijn waargenomen in de postmarketingervaring.

In geval van een overdosering moet een symptomatische behandeling worden gestart. Ecg-monitoring is geïndiceerd gezien de mogelijke verlenging van het QT-interval. Antacida kunnen worden gebruikt om de maagmucosa te beschermen. Hemodialyse met inbegrip van peritoneale dialyse en CAPD zijn niet doeltreffend bij het verwijderen van levofloxacin uit het lichaam. Er bestaat geen specifiek antidotum.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: chinolonantibiotica, fluorochinolonen

ATC-code: J01MA12

Levofloxacin is een synthetisch antibioticum van de fluorochinolonklasse en is het S(-)-enantiomeer van ofloxacin, een racemisch actief mengsel.

#### **Werkingsmechanisme**

Levofloxacin, een fluorochinolonantibioticum, werkt in op het DNA-DNA-gyrasecomplex en topoisomerase IV.

#### **Farmacokinetische/farmacodynamische relatie**

De mate van bactericide werking van levofloxacin hangt af van de verhouding tussen de maximumconcentratie in het serum (C<sub>max</sub>) of de oppervlakte onder de curve (AUC) en de minimale inhibitorische concentratie (MIC).

#### **Resistentiemechanisme**

Resistentie tegen levofloxacin wordt verworven via een stapsgewijs proces met mutaties van targetplaatsen van type II-topo-isomerasen, DNA-gyrase en topo-isomerase IV. Ook andere mechanismen van resistentie zoals permeatiebarrières (vaak bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen invloed hebben op de gevoeligheid voor levofloxacin.

Kruisresistentie tussen levofloxacin en andere fluorochinolonen is waargenomen. Gezien het werkingsmechanisme is er doorgaans geen kruisresistentie tussen levofloxacin en andere klassen van antibacteriële middelen.

#### **Grenswaarden voor gevoeligheidstesten**

MIC (minimum inhibitory concentration) interpretatiecriteria voor gevoeligheidstesten zijn vastgesteld door het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) voor levofloxacin en staan hier vermeld:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

De prevalentie van resistentie van een bepaald species kan geografisch en mettertijd veranderen en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de plaatselijke prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het antibioticum, in ieder geval bij bepaalde soorten infecties, in twijfel kan worden getrokken.

<p><b><u>Species die meestal gevoelig zijn</u></b></p> <p><b>Aerobe grampositieve bacteriën</b> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillinegevoelige stammen <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Streptococci, groep C en G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i></p> <p><b>Aerobe gramnegatieve bacteriën</b> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i></p> <p><b>Anaerobe bacteriën</b> <i>Peptostreptococcus</i></p> <p><b>Andere</b> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p> <p><b><u>Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</u></b></p> <p><b>Aerobe grampositieve bacteriën</b></p>
--

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* methicillineresistente stammen<sup>#</sup>  
Coagulasenegatieve *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*

<sup>#</sup> Methicillineresistente *S. aureus* vertoont zeer waarschijnlijk kruisresistentie tegen fluorochinolonen waaronder levofloxacin.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening wordt levofloxacin snel en bijna volledig geresorbeerd en de piekplasmaconcentraties worden binnen 1-2 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 99 - 100%.

Voedsel heeft weinig invloed op de resorptie van levofloxacin.

De evenwichtstoestand wordt bereikt binnen 48 uur met een dosering van 500 mg een- of tweemaal per dag.

### Distributie

Levofloxacin bindt zich voor ongeveer 30 - 40% aan serumproteïnen. Het gemiddelde distributievolume van levofloxacin is ongeveer 100 l na eenmalige en herhaalde doses van 500 mg, wat wijst op een sterke distributie over de lichaamsweefsels.

### ***Penetratie in weefsels en lichaamsvochten:***

Levofloxacin dringt in het bronchiale slijmvlies, de vochtfilm op het epitheel, de alveolaire macrofagen, het longweefsel, de huid (blaarvocht), prostaatweefsel en de urine. Levofloxacin dringt echter slecht in het cerebrospinale vocht.

### Biotransformatie

Levofloxacin wordt in zeer geringe mate gemetaboliseerd; de metabolieten zijn demethyllevofloxacin en levofloxacin-N-oxide. Die metabolieten zijn goed voor < 5% van de dosis en worden in de urine uitgescheiden. Levofloxacin is stereochemisch stabiel en ondergaat geen chirale inversie.

### Eliminatie

Na orale en intraveneuze toediening van levofloxacin wordt het vrij traag uit het plasma geëlimineerd ( $t_{1/2}$ : 6 - 8 uur). De excretie verloopt vooral via de nieren (> 85% van de toegediende dosis).

De gemiddelde ogenschijnlijke totale lichaamsklaring van levofloxacin na één enkele dosis van 500 mg was  $175 \pm 29,2$  ml/min.

Er zijn geen grote verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin na intraveneuze en orale toediening, wat erop wijst dat de orale en de intraveneuze route door elkaar mogen worden gebruikt.

### **Lineariteit**

Levofloxacin vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen een spreiding van 50 tot 1.000 mg.

### **Speciale populaties**

#### ***Patiënten met nierinsufficiëntie***

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

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie na een enkele 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 zijn geen significante verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen jonge en oudere proefpersonen, behalve de verschillen die voortvloeien uit verschillen in creatinineklaring.

#### ***Geslachtsverschillen***

Bij een aparte analyse van mannen en vrouwen werden kleine tot marginale geslachtsverschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin waargenomen. Het is niet bewezen dat die geslachtsverschillen klinisch relevant 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 veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Levofloxacin veroorzaakte geen afwijkingen van de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten en zijn enige effect op foetussen was een tragere rijping als gevolg van toxiciteit bij de moederdieren.

Levofloxacin veroorzaakte geen genmutaties in bacteriële en zoogdiercellen, maar veroorzaakte wel chromosomale afwijkingen in longcellen van Chinese hamsters *in vitro*. Die effecten kunnen worden toegeschreven aan remming van topo-isomerase II. In *in-vivotests* (micronucleus, uitwisseling van zusterchromatiden, niet-geprogrammeerde DNA-synthese, dominante letale tests) werd geen genotoxisch potentieel waargenomen.

In studies bij muizen had levofloxacin alleen bij toediening van zeer hoge doseringen een fototoxische activiteit. Levofloxacin had geen genotoxisch potentieel in een fotomutageniciteitstest en verminderde de tumorontwikkeling in een fotocarcinogeniteitstest.

Zoals andere fluorochinolonen had levofloxacin effecten op het gewrichtskraakbeen (vorming van blaasjes en holtes) bij ratten en honden. Die bevindingen waren meer uitgesproken bij jonge dieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### ***Kern van de tablet:***

Lactosemonohydraat

Povidon K30

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Talk

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Natriumcroscarmellose

Glyceroldibehenaat

#### ***Filmomhulling:***

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Macrogol 6000

Titaniumdioxide (E 171)

Geel ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)

Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium/PVC/TE/PVDC blisterverpakkingen en zitten in een kartonnen doos.

Blisterverpakkingen: 1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 200 en 500 filmomhulde tabletten.

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**

Sandoz nv/sa  
Hermeslaan 1H  
1831 Machelen

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE345527

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2009

Datum van laatste verlenging: 10 april 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 12/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025