

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofloxacin Viatri 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levofloxacin onder de vorm van levofloxacin hemihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet met "LVO" breukgleuf "250" op één zijde en "G" breukgleuf "G" op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levofloxacin tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Niet-nosocomiale pneumonie (CAP, Community-acquired pneumonia);
- Acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties (zie rubriek 4.4);
- Bacteriële prostatitis;
- Anthrax pulmonalis: profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4).

Voor de hieronder vermelde infecties mogen Levofloxacin Viatri tabletten alleen gebruikt worden als geoordeeld wordt dat andere antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties niet geschikt zijn.

- Acute bacteriële sinusitis;
- Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis;
- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen;
- Ongecompliceerde cystitis (zie rubriek 4.4).

Levofloxacin Viatri tabletten kunnen ook gebruikt worden om een kuur af te maken bij patiënten die verbetering hebben vertoond tijdens een initiële behandeling met intraveneus levofloxacin.

De officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten nageleefd worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levofloxacin Viatri tabletten worden één- of tweemaal daags toegediend. De dosering hangt af van het type en de ernst van de infectie en de vatbaarheid voor het veronderstelde veroorzakende pathogeen. Levofloxacin Viatri tabletten kunnen ook gebruikt worden om

een kuur af te maken bij patiënten die verbetering hebben vertoond tijdens een initiële behandeling met intraveneus levofloxacin; vanwege de bio-equivalentie van de parenterale en orale toedieningsvorm kan dezelfde dosering gebruikt worden.

Dosering

De volgende dosisaanbevelingen kunnen gegeven worden voor Levofloxacin Viatris:

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

Indicatie	Dagelijks doseringsschema (volgens de ernst)	Duur van behandeling (volgens ernst)
Acute bacteriële sinusitis	500 mg eenmaal per dag	10 - 14 dagen
Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis	500 mg eenmaal per dag	7 - 10 dagen
Niet-nosocomiale pneumonie (Community-Acquired Pneumonia)	500 mg één- of tweemaal daags	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
Bacteriële prostatitis	500 mg eenmaal per dag	28 dagen
Gecompliceerde infecties van huid en weke delen	500 mg één- of tweemaal per dag	7 - 14 dagen
Anthrax pulmonalis	500 mg eenmaal per dag	8 weken

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min)

	Doseringsschema		
	250 mg/24 u	500 mg/24 u	500 mg/12 u
Creatinineklaring	<i>eerste dosis:</i> 250 mg	<i>eerste dosis:</i> 500 mg	<i>eerste dosis:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>dan:</i> 125 mg/24 u	<i>dan:</i> 250 mg/24 u	<i>dan:</i> 250 mg/12 u
19-10 ml/min	<i>dan:</i> 125 mg/48 u	<i>dan:</i> 125 mg/24 u	<i>dan:</i> 125 mg/12 u
< 10 ml/min (ook bij hemodialyse en CAPD) ¹	<i>dan:</i> 125 mg/48 u	<i>dan:</i> 125 mg/24 u	<i>dan:</i> 125 mg/24 u

¹ Er zijn geen aanvullende doses nodig na hemodialyse of bij continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD).

Leverinsufficiëntie

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

Ouderen

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij bejaarden, behalve indien nodig voor de nierfunctie (zie rubriek 4.4 "Tendinitis en peesruptuur" en "Verlenging van het QT-interval").

Pediatrische patiënten

Levofloxacin Viatris is gecontra-indiceerd voor kinderen en groeiende adolescenten (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Levofloxacin Viatris tabletten moeten ingeslikt worden zonder te pletten en met een voldoende hoeveelheid vloeistof. De tabletten kunnen op de breukstreep worden gebroken om de dosis aan te passen. De tabletten kunnen bij of tussen de maaltijden worden ingenomen. Levofloxacin Viatris tabletten moeten ten minste twee uur vóór of na de inname van ijzerzouten, zinkzouten, magnesium- of aluminiumhoudende antacida, of didanosine (*alleen toedieningsvormen van didanosine met aluminium- of magnesiumhoudende met bufferstoffen*), en sucralfaat worden ingenomen, aangezien de absorptie kan verzwakken (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Levofloxacin Viatris tabletten mogen niet gebruikt worden:

- 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 anamnese van peesstoornissen als gevolg van toediening van fluorchinolonen;
- bij kinderen of groeiende adolescenten;
- 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).

Risico op resistentie

Methicillineresistente *S. aureus* zijn zeer waarschijnlijk ook coresistent tegen fluorochinolonen, waaronder levofloxacin. Daarom is levofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of vermoede MRSA-infecties tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor levofloxacin hebben bevestigd (en de gebruikelijke aanbevolen antibacteriële middelen voor de behandeling van MRSA-infecties ongeschikt worden geacht).

Levofloxacin kan gebruikt worden voor de behandeling van acute bacteriële sinusitis en acute exacerbatie van chronische bronchitis wanneer de diagnose voor deze infecties adequaat gesteld is.

Resistentie tegen fluorochinolonen van *E. coli* – de meest voorkomende ziekteverwekker betrokken bij urineweginfecties – varieert over de hele Europese Unie. Artsen krijgen daarom het advies om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *E. coli* tegen fluorochinolonen.

Anthrax pulmonalis: Gebruik bij mensen is gebaseerd op gevoeligheidsgegevens *in vitro* voor *Bacillus anthracis* en op dierenexperimentele gegevens, samen met beperkte gegevens bij de mens. De behandelende artsen moeten nationale en/of internationale consensusdocumenten raadplegen over de behandeling van anthrax.

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 Takayasu-arteritis 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.

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.

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 oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, bij patiënten die dagelijkse doses van 1000 mg levofloxacin krijgen en deze die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden worden vermeden. Verder, gezien getransplanteerde patiënten een verhoogd risico op tendinitis hebben, is voorzichtigheid geboden wanneer fluorochinolonen worden gebruikt in deze populatie. De dagdosis moet aangepast worden bij bejaarde patiënten op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Nauwlettende opvolging van deze patiënten is daarom noodzakelijk als hun levofloxacin worden voorgeschreven.

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). Corticosteroïden 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.

Aandoening door *Clostridium difficile*

Diarree, vooral als deze ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, tijdens of na de behandeling met levofloxacin (inclusief verschillende weken na de behandeling), kan symptomatisch zijn voor infectie door *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend, waarvan de ernstigste vorm colitis pseudomembranacea is (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk om rekening te houden met deze diagnose bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na de behandeling met levofloxacin. Als CDAD wordt vermoed of bevestigd, moet levofloxacin onmiddellijk stopgezet worden en de geschikte behandeling zonder uitstel ingezet worden. Anti-peristaltische geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd in deze klinische situatie.

Patiënten die vatbaar zijn voor toevallen

Chinolonen kunnen de toevalsdrempel verlagen en toevallen ontketenen. Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een anamnese van epilepsie (zie rubriek 4.3) en, zoals met andere chinolonen, moeten deze met uiterste voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die vatbaar zijn voor toevallen of gelijktijdige behandeling met werkzame bestanddelen die de cerebrale toevalsdrempel verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5). In geval van stuipaanvallen (zie rubriek 4.8) moet de behandeling met levofloxacin beëindigd worden.

Patiënten met G-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met latente of duidelijke afwijkingen in glucose-6-fosfaatdehydrogenaseactiviteit kunnen vatbaar zijn voor hemolytische reacties bij behandeling met quinolonantibiotica. Als levofloxacin toch gebruikt moet worden bij deze patiënten, moet daarom het mogelijke optreden van hemolyse opgevolgd worden.

Behandeling van patiënten met nierfalen

Aangezien levofloxacin voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, moet de levofloxacin dosis aangepast worden bij patiënten met nierfalen (zie rubriek 4.2).

Overgevoelighedsreacties

Levofloxacin kan ernstige, potentieel fatale overgevoelighedsreacties veroorzaken (bv. angio-oedeem tot anafylactische shock), soms na de startdosis (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten hun behandeling onmiddellijk beëindigen en contact opnemen met hun arts of een spoeddienst, die de geschikte noodmaatregelen zal treffen.

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

Net als met alle chinolonen werd verstoring van de suikerspiegel, zowel hypoglykemie en hyperglykemie gemeld, vaker voorkomend bij ouderen, gewoonlijk bij suikerpatiënten op gelijktijdige behandeling met een oraal hypoglycemiërend middel (bv. glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemische coma werden gemeld. Bij suikerpatiënten is zorgvuldige opvolging van de suikerspiegel aanbevolen (zie rubriek 4.8).

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.

Preventie van fotosensibilisatie

Fotosensibilisatie werd gemeld met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Het is raadzaam dat patiënten zich niet onnodig blootstellen aan sterk zonlicht of kunstmatige UV stralen (bv. zonnelamp, solarium) tijdens de behandeling en nog 48 uur na stopzetting van de behandeling, om fotosensibilisatie te voorkomen.

Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Vanwege de mogelijke stijgingen in stollingstests (FT/INR) en/of bloeding bij patiënten behandeld met levofloxacin in combinatie met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine), moeten stollingstests regelmatig uitgevoerd worden wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Psychotische reacties

Psychotische reacties werden gemeld bij patiënten op chinolonen, met inbegrip van levofloxacin. In zeer zeldzame gevallen gingen deze tot suïcidaal denken en gedrag waarbij ze zichzelf in gevaar brengen, soms na slechts één enkele dosis 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 gebruikt wordt bij psychotische patiënten of patiënten met een anamnese van een psychiatrische aandoening.

Verlenging van het QT-interval

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

- congenitaal lang QT-syndroom;
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica);
- ongecorrigeerd verstoord elektrolytenevenwicht (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie);
- hartaandoening (bv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie).

Bejaarde patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen.

Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluorochinolonen, inclusief levofloxacin, in deze populaties (zie rubrieken 4.2 Bejaarden, 4.5, 4.8 en 4.9).

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

Gevalen van levernecrose tot dodelijk leverfalen werden gemeld met levofloxacin, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen, bv. sepsis (zie rubriek 4.8). De patiënten moeten aangeraden worden om met de behandeling te stoppen en contact op te nemen met hun arts als ze tekenen en symptomen van leveraandoening krijgen zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of pijnlijke buik.

Exacerbatie van myasthenia gravis

Fluorchinolonen, inclusief levofloxacin, hebben een neuromusculaire blokkerende activiteit en kunnen spierverswakking verergeren bij patiënten met myasthenia gravis. Na het in de handel brengen werden ernstige bijwerkingen, inclusief sterfgevallen en de noodzaak van ademhalingsondersteuning, in verband gebracht met gebruik van fluorochinolonen bij patiënten met myasthenia gravis. Levofloxacin is niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

Visusstoornissen

Als het zicht verstoord wordt of als er effecten op de ogen worden ondervonden, moet er onmiddellijk een oogspecialist geraadpleegd worden (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Superinfectie

Het gebruik van levofloxacin, vooral langdurig, kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen. Als superinfectie optreedt tijdens de behandeling, moeten de geschikte maatregelen getroffen worden.

Interferentie met laboratoriumtests

Bij patiënten behandeld met levofloxacin, kan de urinetest voor opiaten vals positieve resultaten opleveren. Het kan dan nodig zijn om de positieve opiaattest te bevestigen door een meer specifieke methode.

Levofloxacin kan de groei van *Mycobacterium tuberculosis* remmen en dan ook vals negatieve resultaten opleveren bij de bacteriologische diagnose van tuberculose.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op levofloxacin

Ijzerzouten, zinkzouten, magnesium- of aluminiumhoudende antacida, didanosine

De absorptie van levofloxacin vermindert significant wanneer ijzerzouten, magnesium- of aluminiumhoudende antacida, of didanosine (*alleen toedieningsvormen van didanosine met aluminium- of magnesiumhoudende bufferstoffen*) gelijktijdig worden toegediend met Levofloxacin Viatrix. Gelijktijdige toediening van fluorchinolonen met zinkhoudende multivitaminen lijkt de orale absorptie te verminderen. Het is raadzaam om preparaten met een inhoud van divalente of trivalente kationen zoals ijzerzouten, zinkzouten, magnesium- of aluminiumhoudende antacida, of didanosine (*alleen toedieningsvormen van didanosine met aluminium- of magnesiumhoudende bufferstoffen*) niet binnen 2 uur vóór of na de inname van levofloxacin in te nemen (zie rubriek 4.2).

Calciumzouten hebben een minimaal effect op de orale absorptie van levofloxacin.

Sucralfaat

De biobeschikbaarheid van levofloxacin tabletten vermindert significant bij toediening samen met sucralfaat. Als de patiënt zowel sucralfaat als levofloxacin moet innemen, is het beter om sucralfaat 2 uur na de inname van levofloxacin tabletten in te nemen (zie rubriek 4.2).

Theofylline, fenbufen of vergelijkbare niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

Er werden in klinisch onderzoek geen farmacokinetische interacties gevonden tussen levofloxacin en theofylline. De cerebrale toevalsgrens kan echter significant verlagen wanneer chinolonen samen gebruikt worden met theofylline, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, of andere middelen die de toevalsgrens verlagen.

De levofloxacinconcentratie lag ongeveer 13% hoger in de aanwezigheid van fenbufen dan wanneer alleen toegediend.

Probenecid en cimetidine

Probenecid en cimetidine hadden een statistisch beduidend effect op de eliminatie van levofloxacin. De nierklaring van levofloxacin was verminderd door cimetidine (24%) en probenecid (34%). Dit is omdat beide geneesmiddelen de renale tubulaire uitscheiding van levofloxacin kunnen inhiberen. Bij de geteste doses in het onderzoek is het niet waarschijnlijk dat de statistisch significante verschillen in de kinetiek klinisch relevant zijn.

Voorzichtigheid is geboden wanneer levofloxacin samen wordt toegediend met geneesmiddelen die de tubulaire nieruitscheiding beïnvloeden, zoals probenecid en cimetidine, vooral bij patiënten met nierstoornissen.

Andere relevante informatie

Klinisch farmacologisch onderzoek heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van levofloxacin niet klinisch relevant beïnvloed wordt wanneer levofloxacin samen met de volgende geneesmiddelen werd toegediend: calciumcarbonaat, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Effect van levofloxacin op andere geneesmiddelen

Ciclosporine

De halfwaardetijd van cyclosporine nam met 33% toe bij gelijktijdige toediening met levofloxacin.

Vitamine K-antagonisten

Toenames in stollingstests (FT/INR) en/of bloeding, die ernstig kunnen zijn, werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met levofloxacin in combinatie met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine). Stollingstests moeten daarom in het oog gehouden worden bij patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Levofloxacin moet net als andere fluorchinolonen voorzichtig gebruikt worden bij patiënten op geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4 Verlanging van het QT interval).

Andere vormen van interacties

Maaltijden

Er is geen klinisch relevante interactie met voedsel. Levofloxacin Viatrix tabletten mogen dan ook onafhankelijk van voedsel worden ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van levofloxacin bij zwangere vrouwen. Reproductieonderzoek bij dieren wezen niet op directe of indirecte specifieke gevaren (zie rubriek 5.3). Bij gebrek aan gegevens bij mensen en vanwege de experimentele aanwijzingen voor het risico op schade door fluorchinolonen voor gewichtdragend kraakbeen bij groeiende organismen, mag levofloxacin niet gebruikt worden door zwangere vrouwen (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. Andere fluorchinolonen worden echter wel uitgescheiden in de moedermelk. Bij gebrek aan gegevens bij mensen en vanwege de experimentele aanwijzingen voor het risico op schade door fluorchinolonen voor gewichtdragend kraakbeen bij groeiende organismen, mag levofloxacin niet gebruikt worden door borstvoeding gevende vrouwen (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

Levofloxacin veroorzaakte geen verstoring van de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen bij ratten.

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

Levofloxacin heeft mineure of gematigde invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Sommige bijwerkingen (bv. duizeligheid/draaiduizeligheid, sufheid, visusstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren en dit kan een risico inhouden in situaties waar deze vermogens speciaal belangrijk zijn (bv. besturing van een auto of bediening van machines).

4.8 Bijwerkingen

De informatie hieronder is gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek bij meer dan 8300 patiënten en uitgebreide postmarketing ervaring.

De frequenties worden gedefinieerd naar de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen op gegeven in dalende volgorde van ernst.

Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaan klassen	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie inclusief met <i>Candida</i> Resistentie tegen ziekteverwekkers		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie, eosinofilie	Trombocytopenie, neutropenie,	Beenmergfalen inclusief aplastische anemie pancytopenie, agranulocytose, hemolytische anemie
Immuunsysteem aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoelighed (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		Anorexie	Hypoglykemie, vooral bij suikerpatiënten Hypoglykemische coma (zie rubriek 4.4)	Hyperglykemie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen*	Slapeloosheid	Angst Toestand van verwarring Zenuwachtigheid	Psychotische reacties (met bv. hallucinatie, paranoia) Depressie Rusteloosheid	Psychotische stoornissen met zelfbedreigend gedrag inclusief suïcidale ideatie of zelfdodingspogingen

			Abnormale dromen Nachtmerries Delirium	ng (zie rubriek 4.4), Manie
Zenuwstelselaandoeningen*	Hoofdpijn Duizeligheid	Slaperigheid Tremor Dysgeusie	Convulsies (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Paresthesie Geheugenvermindering	Perifere sensorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Perifere sensorisch-motorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Parosmie inclusief anosmie Dyskinesie Extrapiramidale stoornis Ageusie Syncope Benigne intracraniale hypertensie, Myoclonus
Oogaandoeningen*			Zichtstoornissen zoals troebel zicht (zie rubriek 4.4)	Voorbijgaand zichtverlies (zie rubriek 4.4), uveïtis
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen*		Vertigo	Oorsuizen	Gehoorverlies Gehoorstoornissen
Hartaandoeningen**			Tachycardie Palpitatie	Ventrikeltachycardie, die mogelijk evolueert tot hartstilstand Ventriculaire aritmie en torsades de pointes (overwegend gemeld bij patiënten met risicofactoren voor verlenging van het QT-interval), verlengd QT-interval op het electrocardiogra

				m (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen**			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu		Bronchospasme Allergische pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid	Buikpijn Dyspepsie Winderigheid Constipatie		Bloederige diarree die in zeer zeldzame gevallen kan wijzen op enterocolitis, waaronder colitis pseudomembranacea (zie rubriek 4.4) Pancreatitis (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Stijging in leverenzymwaarden (ALAT/ASAT, alkalische fosfatase, GGT)	Stijging in bloedbilirubinwaarden		Geelzucht en ernstig leverletsel, ook gevallen met fataal acuut leverfalen, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen (zie rubriek 4.4) Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen^b		Uitslag Jeuk Netelroos Hyperhidrose	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), fixed-drug eruption	Syndroom van Lyell Stevens-Johnson-syndroom Erythema multiforme Gevoeligheidsreactie op licht (zie rubriek 4.4)

				Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis, Hyperpigmentatie van de huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*		Gewrichtspijn Myalgie	Peesaandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.4), inclusief tendinitis (bv. achillespees) Spierzwakte die van bijzonder belang kan zijn bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse Peesruptuur (bv. achillespees) (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Ligamentruptuur Spierruptuur Artritis
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogde creatininespiegel in het bloed	Acuut nierfalen (bv. door interstitiële nefritis)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen*		Asthenie	Pyrexie	Pijn (o.a. pijn in de rug, borstkas en extremiteiten)

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

^b 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, 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).

** 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 gebracht werden met toediening van fluorochinolonen omvatten:

- 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Volgens toxiciteitsstudies bij dieren of klinisch farmacologisch onderzoek met suprathérapeutische doses, zijn de belangrijkste verwachte tekenen na acute overdosering van levofloxacinetabletten symptomen in het centrale zenuwstelsel zoals verwardheid, duizeligheid, verstoord bewustzijn en convulsies, verlenging van het QT-interval alsook reacties van het maag-darmstelsel zoals misselijkheid en mucosale erosie.

Effecten op het CZS, inclusief toestand van verwarring, convulsies, myoclonus, hallucinatie, en tremor werden waargenomen na het in de handel brengen.

In geval van overdosis moeten de symptomen behandeld worden. Het ecg moet gevolgd worden, vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval. Antacida mogen gebruikt worden voor bescherming van de maagmucosa. Hemodialyse, ook peritoneale dialyse en CAPD, zijn niet doeltreffend om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Er is geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: chinolonantibiotica, fluorchinolonen, ATC-code: J01 MA12

Levofloxacin is een synthetisch antibacterieel middel van de fluorchinolonklasse en is het S(-) enantiomeer van het racemische geneesmiddel ofloxacin.

Werkingsmechanisme

Net als andere fluorchinolonantibiotica werkt levofloxacin in op het DNA/DNA-gyrasecomplex en topo-isomerase IV.

PK/PD-relaties

De graad van de bactericide activiteit van levofloxacin hangt af van de verhouding tussen de plasmaconcentratiepiek C_{max} of het gebied onder de kromme (AUC) en de minimale inhiberende concentratie (MIC).

Resistentiemechanisme

De resistentie tegen levofloxacin kan verworven worden door een stapsgewijze stapeling van mutaties op de aanhechtingsplaatsen van beide type II topo-isomerasen, DNA-gyrase en topo-isomerase IV. Andere resistentiemechanismen zoals permeabiliteitsbarrières (vaak bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook de gevoeligheid voor levofloxacin beïnvloeden.

Kruisresistentie tussen levofloxacin en andere fluorchinolonen wordt waargenomen. Vanwege het werkingsmechanisme is er over het algemeen geen kruisresistentie tussen levofloxacin en andere klassen van antibacteriële middelen.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor levofloxacin interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

De prevalentie van resistentie kan afhankelijk van plaats en tijd variëren voor bepaalde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zo is dat het nut van het product voor ten minste sommige types van infecties twijfelachtig is.

Algemeen gevoelige soorten

Aerobe grampositieve micro-organismen

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus methicillinegevoelig
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

Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus, methicillineresistent#
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

Grampositieve aerobe bacteriën

Enterococcus faecium

Methicillineresistente *S. aureus* zijn zeer waarschijnlijk ook coresistent tegen fluorochinolonen, waaronder levofloxacin.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediend levofloxacin wordt snel en bijna geheel geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties binnen 1-2 uur. De absolute biobeschikbaarheid is ongeveer 99-100 %.

Voedsel heeft weinig effect op de absorptie van levofloxacin.

De evenwichtstoestand wordt bereikt binnen 48 uur bij toedieningsschema van een 500 mg één- of tweemaal daags.

Distributie

Ongeveer 30 - 40 % van het levofloxacin bindt aan serumproteïnen.

Het gemiddelde distributievolume van levofloxacin is ongeveer 100 l na eenmalige en herhaalde doses van 500 mg wat wijst op een verregaande distributie in lichaamsweefsels.

Penetratie in weefsels en lichaamsvocht

Levofloxacin bleek door te dringen in de bronchiale mucosa, epitheliaal vocht, alveolaire macrofagen, longweefsel, huid (blaarvocht), prostaatweefsel en urine. Levofloxacin dringt echter slecht door in cerebrospinaal vocht.

Biotransformatie

Levofloxacin wordt zeer weinig gemetaboliseerd: de metabolieten zijn desmethyllevofloxacin en levofloxacin N-oxide. Deze metabolieten maken < 5 % uit van de

dosis die uitgescheiden wordt in de urine. 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 uitscheiding verloopt voornamelijk renaal (> 85 % van de toegediende dosis).

De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring van levofloxacin na een eenmalige dosis van 500 mg was 175 +/-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 intraveneuze routes elkaar kunnen vervangen.

Lineariteit

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

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van levofloxacin wordt beïnvloed door nierfalen. Door een verzwakte nierfunctie vermindert de eliminatie via de nieren en de klaring, en de eliminatiehalfwaarde stijgt zoals getoond in de tabel hieronder:

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie na een eenmalige orale dosis van 500 mg

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [u]	35	27	9

Ouderen

Er zijn geen significante verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen jonge en bejaarde patiënten, behalve als gevolg van de verschillen in creatinineklaring.

Verschillen in geslacht

Afzonderlijke analyse voor mannelijke en vrouwelijk patiënten wees op een klein tot marginaal geslachtelijk verschil in de farmacokinetiek van levofloxacin. Er zijn geen aanwijzingen dat deze geslachtelijke verschillen klinische relevant zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal gevaar voor mensen op basis van conventionele onderzoeken naar de toxiciteit van een eenmalige dosis, herhaalde doses, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling.

Levofloxacin veroorzaakte geen stoornissen van de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties bij ratten en het enige effect op foetussen was vertraagde maturatie als gevolg van moederlijke toxiciteit.

Levofloxacin induceerde geen genmutaties in bacteriële of zoogdiercellen, maar wel chromosoomafwijkingen in Chinese hamsterlongcellen *in vitro*.

Deze effecten kunnen toegeschreven worden aan de remming van topo-isomerase II. In vivotests (micronucleus, uitwisseling tussen zusterchromatiden, ongeplande DNA-synthese, dominant letale tests) vertoonden geen genotoxisch potentieel.

Studies bij muizen wezen erop dat levofloxacin alleen fototoxisch was bij zeer hoge doses. Levofloxacin vertoonde geen genotoxisch vermogen in een fotomutageniciteitsproef, en verminderde de tumorontwikkeling in een fotocarcinogeniciteitsonderzoek.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (Avicel pH 101 en pH 112)
Crospovidon
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Omhuiling van de tablet:

Hydroxypropylcellulose
Macrogol 400
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 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

1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 16, 50, en 200 tabletten per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

HDPE flessen met PP dop

50 en 500 tabletten per fles.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Door de breukstreep is de aanpassing van de dosis mogelijk voor patiënten met een verstoorde nierfunctie.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Levofloxacin Viatrix 250 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE338317
Levofloxacin Viatrix 250 mg filmomhulde tabletten (fles): BE338326

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 april 2009
Datum van laatste verlenging: 06 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2024