

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofloxacin Teva 250 mg filmomhulde tabletten
Levofloxacin Teva 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levofloxacin overeenstemmend met 256,23 mg levofloxacin hemihydraat.

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levofloxacin overeenstemmend met 512,46 mg levofloxacin hemihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

250 mg:

Terracotta-roze, capsulevormige, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie "LX" links en "250" rechts van de breukstreep en aan de andere zijde een breukstreep en vlak.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

500 mg:

Perzikkleurige, capsulevormige, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie "LX" links en "500" rechts van de breukstreep en aan de andere zijde een breukstreep en vlak.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levofloxacin is aangewezen 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).

Voor de hierboven vermelde infecties mag levofloxacin alleen gebruikt worden indien het gebruik van de antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, ongeschikt wordt geacht

- Acute bacteriële sinusitis
- Acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis
- In de gemeenschap verworven pneumonie
- Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen
- Simpele ongecompliceerde acute cystitis (zie rubriek 4.4)

Levofloxacin mag ook gebruikt worden ter voltooiing van de behandelingskuur bij patiënten die verbetering vertoonden tijdens een initiële behandeling met het intraveneus preparaat levofloxacin.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levofloxacin Teva filmomhulde tabletten worden een- of tweemaal per dag toegediend.

De dosering hangt af van het type en de ernst van de infectie en de gevoeligheid van het vermoedelijke causale pathogeen.

Levofloxacin Teva filmomhulde tabletten mogen ook gebruikt worden ter voltooiing van de behandelingskuur bij patiënten die verbetering vertoonden tijdens een initiële behandeling met het intraveneus preparaat levofloxacin. Aangezien de parenterale en orale vormen bio-equivalent zijn, kan dezelfde dosering worden gebruikt.

Dosering:

De volgende dosisaanbevelingen kunnen gegeven worden voor Levofloxacin:

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

Indicatie	Dagelijks dosisschema (op basis van ernst)	Duur van de behandeling (op basis van ernst)
Acute bacteriële sinusitis	500 mg eenmaal per dag	10-14 dagen
Acute bacteriële exacerbaties van chronische bronchitis	500 mg eenmaal per dag	7-10 dagen
In de gemeenschap verworven 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
Gecompliceerde cystitis	250 mg eenmaal per dag	3 dagen
Chronische bacteriële prostatitis	500 mg eenmaal per dag	28 dagen
Gecompliceerde infecties van huid en weke weefsels	500 mg éénmaal of tweemaal per dag	7-14 dagen
Inhalatie- anthrax	500 mg éénmaal per dag	8 weken

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen (creatinineklaring ≤ 50 ml/min)

	Dosisschema		
	250 mg/24u	500 mg/24u	500 mg/12u
Creatinineklaring	<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/24u	<i>daarna:</i> 250 mg/24u	<i>daarna:</i> 250 mg/12u
19 - 10 ml/min	<i>daarna:</i> 125 mg/48u	<i>daarna:</i> 125 mg/24u	<i>daarna:</i> 125 mg/12u
< 10 ml/min (waaronder hemodialyse en CAPD) ¹	<i>daarna:</i> 125 mg/48u	<i>daarna:</i> 125 mg/24u	<i>daarna:</i> 125 mg/24u

¹ Er zijn geen bijkomende dosissen vereist na hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD).

Leverfunctiestoornissen

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

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij ouderen, behalve 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 Teva is tegenaangewezen bij kinderen en opgroeiende adolescenten (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Levofloxacin Teva filmomhulde tabletten moeten in hun geheel en met een voldoende hoeveelheid vloeistof worden ingeslikt. De breukstreep laat toe de tabletten in tweeën te breken indien het nodig is om de dosis aan te passen. De tabletten mogen tijdens of tussen de maaltijden worden ingenomen.

Levofloxacin Teva filmomhulde tabletten moeten minstens 2 uur voor de toediening van ijzerzouten, zinkzouten, magnesium en aluminium-bevattende antacida of didanosine (alleen didanosineformuleringen met aluminium of magnesium die bufferende stoffen bevatten) en sucralfaat worden ingenomen aangezien de absorptie kan verminderd zijn (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Levofloxacin Teva filmomhulde 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 antecedent van peesstoornissen gerelateerd aan de toediening van fluorochinolonen
- bij kinderen of opgroeiende 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* vertonen zeer waarschijnlijk co-resistentie tegen fluorochinolonen, waaronder levofloxacin. Bijgevolg wordt levofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of vermoedelijke MRSA infecties tenzij de laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het micro-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 fluorochinolonen van *E. coli* – de meest frequente pathogeen die betrokken is bij urineweginfecties – varieert in de Europese Unie. Voorschrijvers wordt geadviseerd om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *E. coli* tegen fluorochinolonen.

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.

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, optreden binnen de 48 uur na het starten van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot enkele maanden na stopzetting van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is verhoogd bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, bij patiënten die dagelijkse doses levofloxacin van 1000 mg kregen, 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.

Clostridium difficile-geassocieerde ziekten

Diarree, in het bijzonder indien ernstig, aanhoudend en/of bloederig, tijdens of na de behandeling met levofloxacin (inclusief enkele weken na de behandeling), kan een symptoom zijn van *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte (CDAD). CDAD kan in ernst 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 levofloxacin onmiddellijk

worden stopgezet en moet onmiddellijk een aangepaste behandeling worden ingesteld. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze klinische situatie gecontra-indiceerd.

Patiënten met predispositie voor convulsies

Chinolonen kunnen de convulsiedrempel verlagen en kunnen convulsies uitlokken. Levofloxacin is tegenaangewezen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie (zie rubriek 4.3), en moet, zoals met andere chinolonen, met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met neiging tot convulsies of bij gelijktijdige behandeling met werkzame stoffen die de cerebrale convulsiedrempel verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5). Indien convulsies optreden (zie rubriek 4.8), moet de behandeling met levofloxacin worden stopgezet.

Patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie

Patiënten met een latent of een actueel defect in de glucose-6-fosfaat dehydrogenase activiteit kunnen gevoelig zijn voor hemolytische reacties indien ze behandeld worden met chinolone antibiotica en bijgevolg moet levofloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt. Bijgevolg, als levofloxacin gebruikt moet worden bij deze patiënten, moet het potentiële optreden van hemolyse worden gecontroleerd.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Aangezien levofloxacin hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosis van levofloxacin aangepast worden bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheidsreacties

Levofloxacin kan aanleiding geven tot ernstige, potentieel fatale overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem tot anafylactische shock), die occasioneel na de aanvangsdosis optreden (zie rubriek 4.8). De patiënten moeten de behandeling onmiddellijk stopzetten en hun arts of een urgentiegenesheer raadplegen die aangepaste dringende maatregelen 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) 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.

Dysglycemie

Zoals met alle chinolonen, werden stoornissen in de bloedglucose, waaronder hypoglycemie en hyperglycemie gerapporteerd (zie rubriek 4.8), gewoonlijk bij diabetici die gelijktijdig met een oraal hypoglykemiërend middel (bijv. glibenclamide) of met insuline werden behandeld. Er werden gevallen van hypoglykemische coma gemeld. Bij diabetici is een nauwgezette monitoring van de bloedglucose aanbevolen.

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 gerapporteerd met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Het is aanbevolen dat patiënten zichzelf niet onnodig blootstellen aan sterk zonlicht of aan kunstmatige UV stralen (bijv.

hoogtezon, solarium), tijdens de behandeling en gedurende 48 uur na het einde van de behandeling om fotosensibilisatie te voorkomen.

Patiënten behandeld met vitamine K antagonisten

Omwille van de mogelijke toename van de waarden van stollingstesten (PT/INR) en/of bloedingen bij patiënten die behandeld worden met levofloxacin in combinatie met een vitamine K antagonist (bijv. warfarine), moeten de stollingstesten gecontroleerd worden als deze geneesmiddelen samen worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Psychotische reacties

Psychotische reacties werden gerapporteerd bij patiënten die chinolonen kregen, waaronder levofloxacin. In zeer zeldzame gevallen evolueerden ze naar zelfmoordgedachten en zelfbedreigend gedrag – soms na slechts één enkele dosis van levofloxacin (zie rubriek 4.8). Indien de patiënt deze reacties ontwikkelt, moet levofloxacin worden stopgezet 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 moeten er aangepaste maatregelen worden genomen. Voorzorg is aanbevolen als levofloxacin moet gebruikt worden bij psychotische patiënten of bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte.

Verlenging van het QT interval

Voorzorg moet in acht genomen worden bij het gebruik van fluoroquinolonen, waaronder levofloxacin, bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT interval zoals, bijvoorbeeld:

- congenitaal long QT syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die erom bekend staan het QT interval te verlengen (bijv. Klasse IA en III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).
- niet-gecorrigeerde elektrolytenstoornissen (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartziekte (bijv. hartinsufficiëntie, 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 de 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).

Hepatobiliaire stoornissen

Gezamenlijk gevallen van levernecrose tot fatale leverinsufficiëntie werden gerapporteerd met levofloxacin, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten, bijv. sepsis (zie rubriek 4.8). De patiënten moeten de raad krijgen om de behandeling te stoppen en hun arts te raadplegen als er tekens en symptomen van leverlijden optreden zoals anorexia, geelzucht, een donkere urine, jeuk of een gevoelig abdomen.

Exacerbatie van myasthenia gravis

Fluoroquinolonen, waaronder levofloxacin, hebben een neuromusculaire blokkerende activiteit 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 fluoroquinolonen bij patiënten met myasthenia

gravis. Levofloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

Oogaandoeningen

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

Superinfectie

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

Aorta-aneurysma en aorta dissectie, 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 bindweefsel-aandoeningen 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.

Interferentie met laboratoriumtesten

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

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

Hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde 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

IJzerzouten, zinkzouten, magnesium- of aluminium-bevattende antacida, didanosine

De absorptie van Levofloxacin Teva is significant verminderd als ijzerzouten, of magnesium- of aluminium-bevattende antacida, 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. Het is aanbevolen om preparaten die divalente of trivalente kationen bevatten zoals ijzerzouten, zinkzouten of magnesium- of aluminium-bevattende antacida of didanosine (*alleen didanosineformuleringen met aluminium of magnesium die bufferende stoffen bevatten*) niet in te nemen 2 uur voor of na de toediening van levofloxacin tabletten (zie rubriek 4.2). Calciumzouten hebben een minimaal effect op de orale absorptie van levofloxacin.

Sucralfaat

De biodisponibiliteit van levofloxacin tabletten is significant verminderd als het wordt toegediend samen met sucralfaat. Als de patiënt zowel sucralfaat als levofloxacin krijgt, is het best om sucralfaat 2 uur na de toediening van de levofloxacin tablet toe te dienen (zie rubriek 4.2).

Theofylline, fenbufen of gelijkaardige niet-steroidale anti-inflammatoire middelen

In een klinische studie werden geen farmacokinetische interacties van levofloxacin met theofylline waargenomen. Maar er kan een uitgesproken verlaging van de cerebrale convulsiedrempel optreden als chinolonen worden toegediend samen met theofylline, niet-steroidale anti-inflammatoire middelen, of andere middelen die de convulsiedrempel verlagen.

De concentraties van levofloxacin waren ongeveer 13% hoger in aanwezigheid van fenbufen dan indien het alleen werd toegediend.

Probenecid en cimetidine

Probenecid en cimetidine hadden een statistisch significant effect op de eliminatie van levofloxacin. De renale klaring van levofloxacin was verminderd door cimetidine (24%) en probenecid (34%). Dit komt omdat beide geneesmiddelen in staat zijn om de renale tubulaire secretie van levofloxacin te blokkeren. Maar in de dosissen die getest werden in de studie, zijn de statistisch significante kinetische verschillen waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Voorzorg is vereist als levofloxacin wordt toegediend samen met geneesmiddelen die de tubulaire renale secretie beïnvloeden zoals probenecid en cimetidine, in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Andere relevante informatie

Klinische farmacologische studies toonden aan dat de farmacokinetiek van levofloxacin niet in klinisch relevante mate was beïnvloed als levofloxacin werd toegediend samen met de volgende geneesmiddelen: calciumcarbonaat, digoxine, glibenclamide, ranitidine

Effect van levofloxacin op andere geneesmiddelen

Ciclosporine

De halfwaardetijd van ciclosporine was met 33% toegenomen indien het werd toegediend samen met levofloxacin.

Vitamine K antagonisten

Een toename van de waarden van stollingstesten (PT/INR) en/of bloedingen, die ernstig kunnen zijn, werden gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met levofloxacin in combinatie met een vitamine K antagonist (bijv. warfarine). De stollingstesten moeten bijgevolg gecontroleerd worden bij

patiënten die behandeld worden met vitamine K antagonisten (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die erom bekend staan het QT interval te verlengen

Levofloxacin Teva moet, net zoals de andere fluorochinolonen, met voorzorg worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die erom bekend staan het QT interval te verlengen (bijv. Klasse IA en III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden). (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 remmer is.

Andere vormen van interacties

Corticosteroiden

Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden en levofloxacin. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden met levofloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Voeding

Er is geen klinisch relevante interactie met de voeding. Levofloxacin tabletten mogen bijgevolg toegediend worden onafhankelijk van de inname van voedsel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte 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). Maar aangezien gegevens bij de mens ontbreken en omdat experimentele gegevens een risico op beschadiging van het gewichtsdragend kraakbeen bij het organisme in groei suggereren, mag levofloxacin niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Er bestaat onvoldoende informatie over de uitscheiding van levofloxacin in de moedermelk bij de mens; andere fluorochinolonen worden echter uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien gegevens bij de mens ontbreken en omdat experimentele gegevens een risico op beschadiging van het gewichtsdragend kraakbeen bij het organisme in groei suggereren, mag levofloxacin niet gebruikt worden bij 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

Levofloxacin heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen (bijv. duizeligheid/vertigo, sufheid, visuele stoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren, en kunnen bijgevolg een risico vormen in situaties waarin deze vaardigheden van bijzonder belang zijn (bijv. bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines).

4.8 Bijwerkingen

De informatie die hieronder wordt gegeven, is gebaseerd op gegevens uit klinische studies bij meer dan 8300 patiënten en op uitgebreide post-marketing ervaring.

De frequenties in deze tabel zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventies:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

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

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfecties waaronder Candida infectie Resistentie van 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		Anorexie	Hypoglykemie in het bijzonder bij diabetespatiënten Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)	Hyperglykemie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen*	Slapeloosheid	Angst Verwarde toestand Zenuwachtigheid	Psychotische reacties (met bijv. hallucinaties, paranoia) Depressie Agitatie Abnormale dromen Nachtmerries Delirium	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) Paresthesieën Geheugenstoornis	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 een wazig zicht (zie rubriek 4.4.)	Tijdelijk gezichtsverlies (zie rubriek 4.4.) Uveitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*		Vertigo	Tinnitus	Gehoorverlies Verminderd gehoor
Hartaandoeningen**			Tachycardie, Palpitaties	Ventriculaire tachycardie die kan leiden tot hartstilstand Ventriculaire aritmie, en torsade de pointes (voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren van QT-verlenging), verlenging QT-interval op 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 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	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), fixed-drug eruption	Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnsonsyndroom Erythema multiforme Fotosensibiliteitsreactie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis
Skeletspierstelsel- en Bindweefselaandoeningen*		Artralgie Myalgie	Peesstoornissen (zie rubrieken 4.3 en 4.4) inclusief tendinitis (bijv. Achillespees) Spierzwakte die van bijzonder belang kan zijn bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse Peesruptuur (bijv. Achillespees) (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Ligamentruptuur Spierruptuur Artritis
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogd creatinine in bloed	Acuut nierfalen (bijv. 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, zicht, smaak- en reukzin), zijn gemeld

in verband met het gebruik van chinolonen en fluoroquinolonen, 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 fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Andere bijwerkingen die in verband gebracht werden met de toediening van fluoroquinolonen, 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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Volgens de toxiciteitsstudies bij dieren of klinische farmacologische studies uitgevoerd met suprathérapeutische dosissen, zijn de belangrijkste tekens en symptomen die te verwachten zijn na acute overdosering van Levofloxacin Teva filmomhulde tabletten: centraal zenuwstelsel stoornissen zoals verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen en convulsieve aanvallen, verlenging van het QT interval, alsook gastro-intestinale reacties zoals misselijkheid en slijmvlieserosies.

CZS effecten inclusief verwarde toestand, convulsies, hallucinaties, en tremor werden waargenomen in de post-marketing ervaring.

In geval van overdosering, moet een symptomatische behandeling ingesteld worden. ECG monitoring moet ingesteld worden, omwille van de mogelijkheid van verlenging van het QT interval. Antacida mogen gebruikt worden ter bescherming van de maagmucosa. Hemodialyse, met inbegrip van peritoneale dialyse en CAPD, zijn niet effectief om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: chinolone antibiotica - fluoroquinolonen

ATC code: J01MA12

Levofloxacin is een synthetisch antibacterieel middel van de klasse van de fluoroquinolonen en is het S (-) enantiomeer van de racemisch werkzame stof ofloxacin.

Werkingsmechanisme

Als fluoroquinolone antibioticum werkt levofloxacin op het DNA-DNA-gyrase complex en topoisomerase IV.

Verband farmacokinetiek/farmacodynamiek

De graad van bactericide activiteit van levofloxacin hangt af van de verhouding van de maximale serumconcentratie (C_{max}) of de oppervlakte onder de curve (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 fluoroquinolonen waargenomen.

Omwillen van het werkingsmechanisme, bestaat er meestal geen kruisresistentie tussen levofloxacin en andere klassen van antibiotica.

Breekpunten

De MIC breekpunten aanbevolen door EUCAST voor levofloxacin, om gevoelige micro-organismen van micro-organismen met verhoogde blootstelling en micro-organismen met verhoogde blootstelling van resistente micro-organismen te onderscheiden, worden voorgesteld in de tabel hieronder voor bepaling van de MIC (mg/l).

EUCAST klinische MIC breekpunten voor levofloxacin zijn (versie 12.0, 2022-01-01):

Pathoog	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negatieve stafylokokken	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> en <i>urinae</i> ^{1,2}	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Vibrio spp.</i>	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l
<i>Bacillus spp.</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
PK-PD (Niet species gerelateerde) breekpunten	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

¹ alleen ongecompliceerde infecties van de urinewegen

² Gevoeligheid kan worden afgeleid uit de gevoeligheid voor ciprofloxacine

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is derhalve wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet het advies van een expert worden ingewonnen als de lokale resistentie-prevalentie zodanig is dat het nut van het middel bij minstens sommige types van infecties twijfelachtig is.

MEESTAL 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 hominis
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

SPECIES WAARVOOR VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN

Aerobe grampositieve bacteriën

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus methicillineresistent#
Coagulase-negatieve *Staphylococcus* spp.

Aerobe gramnegatieve bacteriën

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

Anaerobe bacteriën
Bacteroides fragilis

INHERENT RESISTENTE STAMMEN

Aerobe Grampositieve bacteriën
Enterococcus faecium

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na oraal gebruik wordt levofloxacin snel en bijna volledig geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentraties worden bereikt binnen 1 à 2 uur. De absolute biodisponibiliteit bedraagt 99-100%.

Voedsel 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 is gebonden aan serumeiwitten. 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 lichaamsweefsels.

Penetratie in weefsels en lichaamsvloeistoffen

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 in zeer geringe mate gemetaboliseerd; de metabolieten zijn desmethyl-levofloxacin en levofloxacin N-oxide. Deze metabolieten vertegenwoordigen < 5% van de dosis en worden uitgescheiden in de urine. Levofloxacin is stereochemisch stabiel en ondergaat geen chirale inversie.

Eliminatie

Na orale en intraveneuze toediening wordt levofloxacin relatief traag geëlimineerd vanuit het plasma ($t_{1/2}$: 6 - 8 uur). De excretie gebeurt hoofdzakelijk via de nieren (> 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 bestaan geen grote verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin na intraveneuze en orale toediening, wat aantoont dat de orale en intraveneuze toediening onderling verwisselbaar zijn.

Lineariteit

Levofloxacin vertoont 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, dalen de renale eliminatie en klaring, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd stijgt, zoals blijkt uit onderstaande tabel:

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
$t_{1/2}$ [u]	35	27	9

Ouderen

Er bestaan geen significante verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen jonge en oudere personen, behalve deze die geassocieerd zijn met verschillen in de creatinineklaring.

Verschillen tussen de geslachten

Aparte analyses voor mannelijke en vrouwelijke personen toonden kleine tot marginale verschillen volgens het geslacht in de farmacokinetiek van levofloxacin. Er zijn geen aanwijzingen dat deze verschillen in geslacht 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 toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Levofloxacin veroorzaakte geen stoornissen in de fertiliteit of het reproductievermogen bij de rat en het enige effect op foetussen was een vertraagde rijping als gevolg van de maternale toxiciteit.

Levofloxacin veroorzaakte geen genmutaties in bacteriële cellen of zoogdiercellen maar induceerde chromosoomafwijkingen in longcellen van de Chinese hamster (CHL) *in vitro*. Deze effecten kunnen toegeschreven worden aan de inhibitie van topo-isomerase II. *In-vivo* testen (micronucleus, sister chromatid exchange, unscheduled DNA synthesis, dominant lethal tests) toonden geen genotoxisch vermogen.

Studies bij de muis toonden aan dat levofloxacin alleen in zeer hoge dosissen een fototoxisch vermogen heeft. Levofloxacin toonde geen genotoxisch vermogen in een fotomutageniciteitstudie, en verminderde de tumorontwikkeling in een fotocarcinogeniciteitstudie.

Zoals bij de andere fluorochinolonen, toonde levofloxacin effecten op het kraakbeen (blaren en holten) bij de rat en de hond. Deze bevindingen waren meer uitgesproken bij jonge dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

250 mg:

Tabletkern

Watervrij colloïdaal silica

Hydroxypropylcellulose

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Talk

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

LevofloxacinTeva-SKPN-afsl-impIV32-dec22.docx

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

Polysorbaat 80

Rood ijzeroxide (E172)

500 mg:

Tabletkern

Watervrij colloidaal silica

Hydroxypropylcellulose

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Talk

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

Polysorbaat 80

Zwart ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/ aluminium blisterverpakkingen

250 mg:

Verpakkingsgrootten: 1, 2, 3, 5, 7, 10, 30, 50 filmomhulde tabletten.

Ziekenhuisverpakkingen: 50 (5x10) & 200 (20x10) filmomhulde tabletten.

500 mg:

Verpakkingsgrootten: 1, 2, 5, 7, 10, 30, 50 filmomhulde tabletten.

Ziekenhuisverpakkingen: 50 (5x10) & 200 (20x10) & 500 (50x10) filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De breukstreep laat toe de tabletten in tweeën te breken indien het nodig is om de dosis aan te passen in geval van nierinsufficiëntie.

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

250 mg: BE333155

500 mg: BE333164

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6/02/2009

Datum van laatste verlenging: 14/12/2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023