

## Gerenvooidere versie

LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofloxacin 250 mg PCH, filmomhulde tabletten

Levofloxacin 500 mg PCH, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levofloxacin 250 mg PCH bevat 250 mg levofloxacin overeenkomend met 256,23 mg levofloxacinemihydraat per filmomhulde tablet.

Levofloxacin 500 mg PCH bevat 500 mg levofloxacin overeenkomend met 512,46 mg levofloxacinemihydraat per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

250 mg: terracotta roze, filmomhulde, capsulevormige tablet met aan één zijde de inscriptie "LX" links en "250" rechts van de breukstreep en aan de andere zijde een glad oppervlak en breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

500 mg: perzikkleurige, filmomhulde, capsulevormige tablet met aan één zijde de inscriptie "LX" links en "500" rechts van de breukstreep en aan de andere zijde een glad oppervlak en breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

- acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties (zie rubriek 4.4)
- chronische bacteriële prostatitis
- inhalatie-anthrax: profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4).

Voor de hieronder vermelde infecties mag levofloxacin alleen gebruikt worden indien het gebruik van

## Gerenvooidere versie

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

andere antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties, ongeschikt wordt geacht.

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

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

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Levofloxacin PCH filmomhulde tabletten worden één of twee keer per dag toegediend. De dosering is afhankelijk van het type en de ernst van de infectie en van de gevoeligheid van het vermoedelijke oorzakelijke pathogeen.

Levofloxacin PCH filmomhulde tabletten mogen ook gebruikt worden om een behandelingskuur te voltooien bij patiënten die een verbetering toonden tijdens een initiële behandeling met intraveneus levofloxacin; gezien de bio-equivalentie van de parenterale en orale vormen, kan dezelfde dosering gebruikt worden.

### Dosering

De volgende dosisaanbevelingen kunnen gegeven worden voor Levofloxacin:

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

<b>Indicatie</b>	<b>Dagelijkse dosering (naargelang de ernst)</b>	<b>Behandelings- duur (naargelang de ernst)</b>
Acute bacteriële sinusitis	500 mg eenmaal daags	10-14 dagen
Acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis	500 mg eenmaal daags	7-10 dagen
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie	500 mg een- of tweemaal daags	7-14 dagen
Acute pyelonefritis	500 mg eenmaal daags	7-10 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg eenmaal daags	7-14 dagen
Ongecompliceerde cystitis	250 mg eenmaal daags	3 dagen
Chronische bacteriële prostatitis	500 mg eenmaal daags	28 dagen

## Gerenvooidere versie

<b>LEVOFLOXACINE 250 MG PCH LEVOFLOXACINE 500 MG PCH filmomhulde tabletten</b>	
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>	<b>Datum : 23 september 2022</b>
<b>1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Bladzijde : 3</b>

Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	500 mg een- of tweemaal daags	7-14 dagen
Inhalatie-anthrax	500 mg eenmaal daags	8 weken

## Speciale populaties

### **Verminderde nierfunctie (creatinineklaring $\leq 50$ ml/min)**

Creatinineklaring	Doseringschema		
	250 mg/24 u	500 mg/24 u	500 mg/12 u
	<i>startdosis: 250 mg</i>	<i>startdosis: 500 mg</i>	<i>startdosis: 500 mg</i>
50 - 20 ml/min	daarna: 125 mg/24 uur	daarna: 250 mg/24 uur	daarna: 250 mg/12 uur
19 - 10 ml/min	daarna: 125 mg/48 uur	daarna: 125 mg/24 uur	daarna: 125 mg/12 uur
<10 ml/min (incl. hemodialyse en CAPD) <sup>1</sup>	daarna: 125 mg/48 uur	daarna: 125 mg/24 uur	daarna: 125 mg/24 uur

<sup>1</sup> Na hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) is geen supplementaire dosis noodzakelijk.

### **Verminderde leverfunctie**

Dosisaanpassing is niet vereist, aangezien levofloxacin niet in relevante mate door de lever wordt gemetaboliseerd en hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden.

### **Ouderen**

Dosisaanpassing is niet vereist bij ouderen, tenzij dit op grond van de nierfunctie wel noodzakelijk wordt geacht (zie rubriek 4.4 'Tendinitis en peesruptuur' en 'Verlenging van het QT-interval').

### **Pediatrie populatie**

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

### **Wijze van toediening**

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

## **4.3 Contra-indicaties**

Levofloxacin PCH filmomhulde tabletten mogen niet worden gebruikt:

## Gerenvoieerde versie

### LEVOFLOXACINE 250 MG PCH LEVOFLOXACINE 500 MG PCH filmomhulde tabletten

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

##### Resistentierisico's

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

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

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

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

##### 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 fluoroquinolonen 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

## Gerenvoieerde versie

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

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 1.000 mg levofloxacin krijgen en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden 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). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

### Door *Clostridium difficile* veroorzaakte aandoening

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

### Patiënten met aanleg tot convulsies

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

### Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

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

### Patiënten met verminderde nierfunctie

Aangezien levofloxacin hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosering van

## Gerenvoieerde versie

### LEVOFLOXACINE 250 MG PCH LEVOFLOXACINE 500 MG PCH filmomhulde tabletten

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

levofloxacin worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

#### Overgevoeligheidsreacties

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

#### Ernstige cutane bijwerkingen

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

#### Dysglykemie

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

Als een patiënt een storing in bloedsuikergehalte meldt, dan moet behandeling met levofloxacin onmiddellijk gestopt worden en moet een alternatieve antibacteriële therapie van het niet-fluoroquinolone-type overwogen worden.

#### Preventie van fotosensibilisatie

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

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

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

#### Psychotische reacties

Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten die chinolonen kregen, waaronder levofloxacin. In zeer

## Gerenvoieerde versie

### LEVOFLOXACINE 250 MG PCH LEVOFLOXACINE 500 MG PCH filmomhulde tabletten

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

zeldzame gevallen ontwikkelden deze zich tot suïcidale gedachten en gedrag waarbij de patiënt zichzelf in gevaar brengt - soms na slechts één enkele dosis levofloxacin (zie rubriek 4.8). Indien deze reacties bij een patiënt optreden, dient levofloxacin onmiddellijk bij de eerste tekenen of symptomen van deze reacties te worden gestopt en patiënten moeten geadviseerd worden contact op te nemen met de arts die dit middel heeft voorgeschreven. Alternatieve antibacteriële therapie van het niet-fluoroquinolone-type moet overwogen worden en gepaste maatregelen dienen genomen te worden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van levofloxacin bij psychotische patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte.

#### Verlenging van het QT-interval

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

- congenitaal lang QT-syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen (bijvoorbeeld Klasse IA en Klasse III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde stoornis in de elektrolytenbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoeningen (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct, bradycardie).

Ouderen 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).

#### Lever- en galaandoeningen

Gevalen van levernecrose tot fataal leverfalen werden met levofloxacin gerapporteerd, en dit vooral bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten zoals sepsis (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts indien zijn klachten en verschijnselen van leverziekte ontwikkelen, zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of een gevoelige buik.

#### Verergering 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

## Gerenvoieerde versie

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

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).

### Superinfecties

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

### 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 fluoroquinolonen. 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 4.8).

Bijgevolg mogen fluoroquinolonen 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 vasculair 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 vals-positieve resultaten opleveren. Het kan nodig zijn om positieve opiaattesten door meer specifieke methoden te bevestigen.



## Gerenvoieerde versie

### LEVOFLOXACINE 250 MG PCH LEVOFLOXACINE 500 MG PCH filmomhulde tabletten

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

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

#### Hulpstof(fen)

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel 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

### Invloed van andere geneesmiddelen op Levofloxacin PCH

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

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

#### *Sucralfaat*

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

#### *Theofylline, fenbufen en vergelijkbare niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen*

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

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

#### *Probenecide en cimetidine*

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

## Gerenvoieerde versie

### LEVOFLOXACINE 250 MG PCH LEVOFLOXACINE 500 MG PCH filmomhulde tabletten

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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

#### *Andere relevante informatie*

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

#### Involed van Levofloxacinе PCH op andere geneesmiddelen

##### *Ciclosporine*

De halfwaardetijd van ciclosporine werd met 33% verhoogd bij gelijktijdige toediening van levofloxacinе.

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

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

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

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

##### *Andere relevante informatie*

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

#### Andere vormen van interactie

##### *Corticosteroiden*

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

##### *Voedsel*

Er werd geen klinisch significante interactie waargenomen met de inname van voedsel. Levofloxacinе PCH tabletten mogen dus worden toegediend zonder rekening te houden met de inname van voedsel.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

## Gerenvoieerde versie

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

### **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).

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

### **Borstvoeding**

Levofloxacin PCH 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. In afwezigheid van gegevens bij de mens en omdat experimentele gegevens een risico op beschadiging van het gewichtsdragende kraakbeen bij het groeiende organisme door fluorochinolonen suggereren, mag levofloxacin niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

### **Vruchtbaarheid**

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

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

Levofloxacin heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen (bijvoorbeeld duizeligheid/vertigo, slaperigheid, gezichtsstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen verminderen en daarom een risico vormen in situaties waarin deze vaardigheden van bijzonder belang zijn (zoals bij het autorijden of het gebruik van machines).

## **4.8 Bijwerkingen**

De onderstaande informatie is afkomstig van klinische studies die werden uitgevoerd bij meer dan 8.300 patiënten en van uitgebreide postmarketingervaring.

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

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

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

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

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ),*

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

### Tabel met bijwerkingen

**Gerenvoieerde versie**

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 23 september 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 12**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmel-infecties 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 <sup>a</sup> Anafylactoïde shock <sup>a</sup> (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)

**Gerenvooiderde versie****LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 23 september 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 13**

Psychische stoornissen*	Slapeloosheid	Angst Verwarde toestand Zenuwachtigheid	Psychotische reacties (met bijv. hallucinaties, paranoia) Depressie Agitatie Abnormale dromen Nachtmerries Delirium Geheugenstoornis	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	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) Uveïtis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*		Vertigo	Tinnitus	Gehoerverlies Verminderd gehoor

**Gerenvoieerde versie**

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

Hartaandoeningen**			Tachycardie Palpitaties	Ventriculaire tachycardie die kan leiden tot hartstilstand Ventriculaire aritmie en torsade de pointes (voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren van QTverlenging), verlenging QT-interval op elektrocardiogram (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen**			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe		Bronchospasme Allergische pneumonitis
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid	Buikpijn Dyspepsie Flatulentie Constipatie		Hemorragische diarree die in zeer zeldzame gevallen kan wijzen op enterocolitis, inclusief pseudomembraneuze collitis (zie rubriek 4.4) Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde lever-enzymen (ALAT/ASAT, alkalisch fosfatase, GGT)	Verhoogde bilirubine in bloed		Geelzucht en ernstige leverbeschadiging, inclusief fatale gevallen met acuut leverfalen, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende

**Gerenvooidere versie**

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

				ziekten (zie rubriek 4.4) Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen <sup>b</sup>		Rash Pruritus Urticaria Hyperhidrose	Geneesmiddelen-reactie 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)

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

<sup>b</sup> 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

## Gerenvoieerde versie

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

extremiteten, 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 zijn gebracht met de toediening van fluorochinolonen, zijn onder meer:

- aanvallen van porfyrie bij patiënten met porfyrie.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Volgens toxicologisch onderzoek bij dieren of klinisch farmacologisch onderzoek uitgevoerd met supra-therapeutische doses, zijn als belangrijkste symptomen na acute overdosis met Levofloxacin PCH filmomhulde tabletten te verwachten: CZS-symptomen zoals verwarring, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen, convulsies en verlenging van het QT-interval, alsook gastro-intestinale reacties, zoals nausea en erosie van de slijmvliezen.

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

Bij overdosering dient een symptomatische behandeling te worden ingesteld. Gezien de mogelijkheid tot een verlenging van het QT-interval moet ECG-monitoring worden uitgevoerd. Antacida kunnen ter bescherming van het maagslijmvlies worden gebruikt.

Hemodialyse, inclusief peritoneaaldialyse en CAPD, is niet effectief om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Er bestaat geen specifiek antidotum.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Levofloxacin is een synthetisch antibacterieel middel uit de klasse van de fluorochinolonen.



## Gerenvoieerde versie

### LEVOFLOXACINE 250 MG PCH LEVOFLOXACINE 500 MG PCH filmomhulde tabletten

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

Levofloxacin is het S-enantiomeer (linksdraaiende vorm) van de racemische actieve stof ofloxacin.

#### Werkingsmechanisme

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

#### PK/PD-relaties

De graad van de bactericide-activiteit van levofloxacin hangt af van de verhouding tussen de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) of de area under the 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-yrase en topo-isomerase IV. Andere resistentiemechanismen zoals permeatiebarrières (frequent bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook invloed hebben op de gevoeligheid voor levofloxacin.

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

#### Breekpunten

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

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

Pathogeen	Gevoelig	Resistent
Enterobacterales	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Coagulase-negatieve staphylococci		
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C en G	≤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>Aerococcus sanguinicola</i> en <i>urinae</i> <sup>2</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

## Gerenvoieerde versie

LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

Datum : 23 september 2022

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

Bladzijde : 18

<i>Vibrio</i> spp.	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l
FK-FD (niet species-gerelateerde) breekpunten	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
1. Enkel ongecompliceerde urineweginfecties. 2. Gevoeligheid kan worden afgeleid van ciprofloxacine gevoeligheid.		

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

## **GEWOONLIJK GEVOELIGE SOORTEN**

### **Aerobe grampositieve bacteriën**

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* methicillin-gevoelig

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococci*, groep C and 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*

## Gerenvooidere versie

LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

## SOORTEN WAARVOOR VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN

### **Aerobe Gram-positieve bacteriën**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* methicilline-resistent\*  
*Coagulase-negatieve Staphylococcus spp.*

### **Aerobe Gram-negatieve bacteriën**

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

### **Anaerobe bacteriën**

*Bacteroides fragilis*

## INHERENT RESISTENTE STAMMEN

### **Aerobe grampositieve bacteriën**

*Enterococcus faecium*

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

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

Voedselinname heeft weinig effect op de absorptie van levofloxacin.

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

## Gerenvoieerde versie

### LEVOFLOXACINE 250 MG PCH LEVOFLOXACINE 500 MG PCH filmomhulde tabletten

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 september 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

#### **Distributie**

Ongeveer 30-40% van levofloxacin wordt gebonden aan serumproteïnen. Het gemiddelde distributievolume van levofloxacin bedraagt ongeveer 100 l na enkelvoudige en herhaalde toediening van doses van 500 mg, wat wijst op een uitgebreide distributie in de lichaamweefsels.

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

#### **Eliminatie**

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

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

Er zijn geen grote verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin na intraveneuze of orale toediening, wat suggereert dat de orale en intraveneuze routes uitwisselbaar zijn.

#### **Lineariteit**

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

#### **Speciale populaties**

##### Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

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

#### Ouderen

## Gerenvooiderde versie

LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 21**

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

### Verschillen tussen de geslachten

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

250 mg      *kern*: colloïdaal watervrij siliciumdioxide, hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), talk, croscarmellose, natrium, magnesiumstearaat.  
*filmomhulling*: hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol 400, polysorbaat 80, rood ijzeroxide (E172).

500 mg      *kern*: colloïdaal watervrij siliciumdioxide, hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), talk, croscarmellose, natrium, magnesiumstearaat.  
*filmomhulling*: hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol 400, polysorbaat 80, zwart

**Gerenvoieerde versie**

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 22**

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**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVdC-Aluminium blisters.

Levofloxacin 250 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 2, 3, 5, 7, 10 en 30 filmomhulde tabletten, in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen à 200 (20x10) filmomhulde tabletten.

Levofloxacin 500 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 2, 5, 7, 10, 14 en 30 filmomhulde tabletten, in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen à 200 (20x10) en 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**

Een breukstreep maakt het mogelijk om de dosis aan te passen voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

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**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**Gerenvooidere versie**

**LEVOFLOXACINE 250 MG PCH  
LEVOFLOXACINE 500 MG PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 23**

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

RVG 102704, filmomhulde tabletten 250 mg

RVG 102705, filmomhulde tabletten 500 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2010

Datum van laatste verlenging: 3 januari 2011

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.7, 4.8, 5.1 en 5.2: 11 november 2022

0922.24v.LD