

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofloxacin Jubilant 250 mg filmomhulde tabletten

Levofloxacin Jubilant 500 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet Levofloxacin Jubilant 250 mg bevat als werkzaam bestanddeel 256,23 mg levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 250 mg levofloxacin.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Levofloxacin Jubilant 250 mg filmomhulde tabletten:

Perzikkleurige filmomhulde tabletten voorzien van een breukstreep aan beide zijden van de tablet en bedrukt met “J” en “250” langs elke kant van de breukstreep op één zijde van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Levofloxacin Jubilant 500 mg filmomhulde tabletten:

Perzikkleurige filmomhulde tabletten voorzien van een breukstreep aan beide zijden van de tablet en bedrukt met “J” en “500” langs elke kant van de breukstreep op één zijde van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Voor de hierboven vermelde infecties mag Levofloxacin Jubilant 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 exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis
- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- Gecomplieerde infecties van de huid en de weke delen
- Ongecompliceerde cystitis (zie rubriek 4.4)

Levofloxacin Jubilant 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 Jubilant 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 vermoedelijk oorzakelijke pathogeen.

Levofloxacin Jubilant 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 bioequivalentie van de parenterale en orale vormen, kan dezelfde dosering gebruikt worden.

### Dosering

Aanbevolen doseringen voor Levofloxacin Jubilant:

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

<b>Indicatie</b>	<b>Dagelijkse dosering</b> <i>(naargelang de ernst)</i>	<b>Behandelingsduur</b> <i>(naargelang de ernst)</i>
Acute bacteriële sinusitis	500 mg eenmaal daags	10-14 dagen
Acute bacteriële exacerbaties van chronische bronchitis longziekte (waaronder bronchitis)	500 mg eenmaal daags	7-10 dagen

Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie	500 mg een- of tweemaal daags	7-14 dagen
Pyelonefritis	500 mg eenmaal daags	7-10 dagen
Gecompliceerde urine­weginfecties	500 mg eenmaal daags	7-14 dagen
Ongecompliceerde cystitis	250 mg eenmaal daags	3 dagen
Chronische bacteriële prostatitis	500 mg eenmaal daags	28 dagen
Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	500 mg een- of tweemaal daags	7-14 dagen
Inhalatie-anthrax	500 mg eenmaal daags	8 weken

### **Speciale patiëntengroepen**

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

	<b>Doserings­schema</b>		
	<b>250 mg/24 uur</b>	<b>500 mg/24 uur</b>	<b>500 mg/12 uur</b>
<b>Creatinine-klaring</b>	<b>Startdosis 250 mg</b>	<b>Startdosis 500 mg</b>	<b>Startdosis 500 mg</b>
50 - 20 ml/min	<i>daarna:</i> <b>125mg/24 uur</b>	<i>daarna:</i> <b>250mg/24 uur</b>	<i>daarna:</i> <b>250mg/12 uur</b>
19 - 10 ml/min	<i>daarna:</i> <b>125mg/48 uur</b>	<i>daarna:</i> <b>125mg/24 uur</b>	<i>daarna:</i> <b>125mg/12 uur</b>
< 10 ml/min (met inbegrip van hemodialyse en CAPD) <sup>1</sup>	<i>daarna:</i> <b>125mg/48 uur</b>	<i>daarna:</i> <b>125mg/24 uur</b>	<i>daarna:</i> <b>125mg/24 uur</b>

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

### ***Verminderde leverfunctie***

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

### ***Ouderen***

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

### ***Pediatri­sche patiënten***

Levofloxacin Jubilant is gecontraïndiceerd bij kinderen en adolescenten in de groeifase (zie rubriek 4.3).

### **Wijze van toediening**

Levofloxacin Jubilant 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 ze 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 tabletten mogen niet worden gebruikt:

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Aorta-aneurysma en -dissectie, en regurgitatie/incompetentie van de hartklep

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie vooral bij oudere patiënten, en bij regurgitatie van de aorta- en mitraliskleppen na inname van fluoroquinolonen. Gevallen van aorta-aneurysma en -dissectie, soms gecompliceerd door ruptuur (inclusief fatale gevallen), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen zijn gemeld bij patiënten die fluoroquinolonen kregen (zie rubriek 4.8).

Daarom fluoroquinolonen mogen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma ziekte of aangeboren hartklepzijkte, of bij patiënten gediagnosticeerd met reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie of hartklepzijkte of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende

- aandoeningen voor aorta-aneurysma en aorta dissectie en hartklep regurgitatie/incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom, of Ehlers-Danlossyndroom, Turner syndroom, ziekte van Behçet, hypertensie, Reumatoïde artritis) of bovendien

- voor aorta-aneurysma en -dissectie (bijv. vasculaire aandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of het syndroom van Sjögren) of daarnaast
- voor regurgitatie/incompetentie van de hartklep (bijv. infectieuze endocarditis).

Het risico op een aorta-aneurysma en -dissectie, en het scheuren ervan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroiden.

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

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen in geval van acute dyspneu, nieuwe hartkloppingen of de ontwikkeling van oedeem in de buik of onderste ledematen.

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).

Methicilline-resistente *S. aureus* bezitten zeer waarschijnlijk co-resistentie tegen fluorochinolonen, 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 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 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 behandeld met een dagelijkse dosis van 1.000 mg levofloxacin, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden.

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

***Door Clostridium difficile veroorzaakte infecties***

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

***Patiënten met aanleg 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 een verminderde nierfunctie***

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

#### ***Overgevoelighedsreacties***

Levofloxacin kan ernstige, potentieel fatale overgevoelighedsreacties 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 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, 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.).

De jubilante behandeling met levofloxacin moet onmiddellijk worden stopgezet als een patiënt een bloedglucosestoornis meldt en er moet een alternatieve antibacteriële therapie dan fluorochinolonen worden overwogen.

#### ***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 coagulatie testen (PT/INR) en/of bloedingen bij patiënten die behandeld worden met levofloxacin in combinatie met een vitamine K antagonist (bijvoorbeeld warfarine), moeten de coagulatie testen gecontroleerd worden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend. (zie rubriek 4.5).

#### ***Psychotische reacties***

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

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

Fluorochinolonen, 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)
- hartaandoening (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is, in deze populaties, voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluorochinolonen, inclusief levofloxacin. (Zie de rubrieken 4.2. 'Ouderen', 4.5, 4.8 en 4.9).

#### ***Perifere neuropathie***

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met



levofloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

### ***Lever- en galaandoeningen***

Gevallen van levernecrose tot fataal leverfalen werden met levofloxacin gerapporteerd, en dit vooral bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten zoals sepsis (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts indien zij klachten en verschijnselen van leverziekte ontwikkelen zoals 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 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, kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen. Als tijdens de behandeling een superinfectie optreedt, moeten gepaste maatregelen worden genomen.

### ***Interferentie met laboratoriumtesten***

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

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

### ***Acute ontsteking aan de alvleesklier***

Acute pancreatitis kan optreden bij patiënten die levofloxacin gebruiken. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de karakteristieke symptomen van acute pancreatitis. Patiënten die misselijkheid, malaise, buikpijn, acute buikpijn of braken ervaren, moeten onmiddellijk medisch onderzoek ondergaan. Als acute pancreatitis wordt vermoed, moet de behandeling met

levofloxacin worden stopgezet; als bevestigd, mag de behandeling met levofloxacin niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis (zie rubriek 4.8).

**Natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium (1 mmol) per tablet; dat wil zeggen, in wezen "natriumvrij".

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

##### Invloed van andere geneesmiddelen op Levofloxacin Jubilant

##### ***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 Jubilant tabletten worden toegediend. De gelijktijdige toediening van fluoroquinolonen met multivitaminen die zink bevatten, lijkt hun orale absorptie te verminderen. Er wordt aanbevolen om preparaten op basis van di- of trivalente kationen zoals ijzerzouten, zinkzouten, antacida op basis van magnesium of aluminium, of didanosine (alleen didanosineformuleringen met aluminium of magnesium die bufferende stoffen bevatten) niet binnen 2 uur voor of na de inname van Levofloxacin Jubilant 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 Jubilant tabletten vermindert significant bij gelijktijdige toediening van sucralfaat. Indien de patiënt tegelijkertijd sucralfaat en Levofloxacin Jubilant moet innemen, dan kan sucralfaat het beste 2 uur na de inname van Levofloxacin Jubilant tabletten worden toegediend (zie rubriek 4.2.).

##### ***Theofylline, fenbufen en vergelijkbare niet-steroïdale 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. Voorzichtigheid is geboden indien levofloxacin gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die de renale tubulaire secretie beïnvloeden zoals probenecide en cimetidine, vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie.

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

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

#### **Invloed van Levofloxacin Jubilant op andere geneesmiddelen**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Andere vormen van interactie**

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

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

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 Jubilant 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**

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 8300 patiënten, en van uitgebreide postmarketingervaring.

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfecties waaronder Candida infectie		

		Resistentie van pathogenen		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie Eosinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Pancytopenie Agranulocytose Hemolytische anemie
Immuunsysteemaan-doeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Anafylactische shock <sup>a</sup> Anafylactoïde shock <sup>a</sup> (zie rubriek 4.4).
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.)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*		Vertigo	Tinnitus	Gehoorverlies Verminderd gehoor
Hartaandoeningen**			Tachycardie Palpaties	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		Dyspnoe		Bronchospasme Allergische pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen	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 <sup>b</sup>		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 bindweefsel-aandoeningen*		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*		Astenie	Pyrexie	Pijn (waaronder pijn in de rug, de

				borst en de ledematen)
Endocriene aandoeningen			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	

<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 extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

\*\* Gevallen van aorta-aneurysma en -dissectie, soms gecompliceerd door ruptuur (inclusief fatale gevallen), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen zijn gemeld bij patiënten die fluorochinolonen kregen (zie rubriek 4.4).

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

- aanvallen van porfyrie bij patiënten met porfyrie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

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 Jubilant 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 peritoneale dialyse en CAPD, is niet effectief om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Er bestaat geen specifiek antidotum.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen van het chinolone-type, fluorochinolonen.

ATC code: J01MA12

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

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

#### *Werkingsmechanisme*

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

#### *PK/PD-relaties*

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

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

#### *Breekpunten*

De MIC-breekpunten voor levofloxacin aanbevolen door EUCAST, die een onderscheid maken tussen gevoelige en matig gevoelige organismen en tussen



matig gevoelige en resistente organismen, zijn vermeld in onderstaande tabel van de MIC-testen (mg/l).

De klinische MIC-breekpunten voor levofloxacin van EUCAST (versie 10.0, 2020-01-01):

Pathogeen	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae	≤0.5 mg/L	>1 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0.001 mg/L	>1 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤0.5 mg/L	>1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0.001 mg/L	>1 mg/L
<i>Coagulase-negatieve stafylokokken</i>		
<i>Enterococcus spp.</i>	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>S.pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤0.001 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤0.001 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤0.06 mg/L	>0.06 mg/L
<i>M.catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤0.125 mg/L	>0.125 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola en urine</i>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0.5 mg/L	>1 mg/L
Niet species-gerelateerde breekpunten <sup>4</sup>	≤0.5 mg/L	>1 mg/L

<sup>1</sup> De breekpunten voor levofloxacin hebben betrekking op een behandeling met hoge doses.

<sup>2</sup> Een lage graad van resistentie tegen fluoroquinolonen (MICs van ciprofloxacin van 0,12- 0,5 mg/l) kan optreden maar er is geen bewijs dat een lage graad van resistentie klinische betekenis heeft bij luchtweginfecties met *H. Influenzae*.

<sup>3</sup> Stammen met MIC waarden boven het gevoeligheidsbreekpunt zijn zeer zeldzaam of werden nog niet gemeld. Voor elk dergelijk isolaat moeten de identificatie- en antimicrobiële gevoeligheidstesten herhaald worden. Indien de resultaten bevestigd worden, moet het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd worden. Totdat er bewijs is voor wat betreft de klinische respons voor bevestigde isolaten met MIC boven het huidige resistentiebreekpunt, moeten ze als resistent worden gerapporteerd.

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

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

**Gewoonlijk gevoelige soorten****Aerobe grampositieve bacteriën***Bacillus anthracis**Staphylococcus aureus methicilline-gevoelig**Staphylococcus saprophyticus**Streptococci, groep C en G**Streptococcus agalactiae**Streptococcus pneumoniae**Streptococcus pyogenes***Aerobe gramnegatieve bacteriën***Eikenella corrodens**Haemophilus influenzae**Haemophilus para-influenzae**Klebsiella oxytoca**Moraxella catarrhalis**Pasteurella multocida**Proteus vulgaris**Providencia rettgeri***Anaerobe bacteriën***Peptostreptococcus***Andere***Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Chlamydia trachomatis**Legionella pneumophila**Mycoplasma pneumoniae**Mycoplasma hominis**Ureaplasma urealyticum***Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn****Aerobe grampositieve bacteriën***Enterococcus faecalis**Staphylococcus aureus methicilline-resistent<sup>o</sup>**Coagulase-negatieve Staphylococcus spp.***Aerobe gramnegatieve bacteriën***Acinetobacter baumannii**Citrobacter freundii**Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae**Escherichia coli**Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

**Anaerobe bacteriën**

*Bacteroides fragilis*

**Inherent resistente stammen**

**Aerobe grampositieve bacteriën**

*Enterococcus faecium*

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

Voedselinname heeft weinig effect op de absorptie van levofloxacin.

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

### Distributie

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

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

### Penetratie in weefsels en lichaamsvocht

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

### Biotransformatie

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

Levofloxacin is stereochemisch stabiel en ondergaat geen chirale inversie.

### **Eliminatie**

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

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

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

### **Lineariteit**

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

### **Speciale populaties**

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Verschillen tussen de geslachten*

Een afzonderlijke analyse bij mannen en vrouwen wees op geringe tot marginale verschillen tussen de geslachten in de farmacokinetiek van

levofloxacin. Er zijn geen aanwijzingen dat deze verschillen tussen de geslachten van klinisch belang zijn.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Levofloxacin veroorzaakte geen 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.

Zoals alle fluorochinolonen 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

Levofloxacin Jubilant filmomhulde tabletten bevatten de volgende hulpstoffen:

***Kern van de tablet:***

Crospovidon (E1202)  
Hypromellose (E464)  
Microkristallijn cellulose (E460)  
Talk  
Magnesiumstearaat (E572)

***Omhuiling van de tablet:***

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Talk

Macrogol  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Transparante PVC-aluminium blisterstrips met filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 250 mg: 7, 10, 50

Verpakkingen met 500 mg: 7, 10, 50

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

Zoals voor alle geneesmiddelen geldt, alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Jubilant Pharmaceuticals nv  
Axxes Business Park  
Guldensporenpark 22 – Block C  
9820 Merelbeke  
België

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

Levofloxacin Jubilant 250 mg filmomhulde tabletten: RVG 103392

Levofloxacin Jubilant 500 mg filmomhulde tabletten: RVG 103401

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

24 november 2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 24 november 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 6 december 2023