

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levofloxacin STADA 250 mg, filmomhulde tabletten  
Levofloxacin STADA 500 mg, filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Levofloxacin STADA 250 mg, filmomhulde tabletten

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

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 3,6 mg lactosemonohydraat als onderdeel van de filmomhulling.

### Levofloxacin STADA 500 mg, filmomhulde tabletten

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

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 7,2 mg lactosemonohydraat als onderdeel van de filmomhulling.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

### Levofloxacin STADA 250 mg, filmomhulde tabletten

Roze, langwerpige, filmomhulde tablet met een breukstreep op elke zijde. De tablet is ca. 12,7 x 6,7 mm.

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### Levofloxacin STADA 500 mg, filmomhulde tabletten

Roze, langwerpige, filmomhulde tablet met een breukstreep op elke zijde. De tablet is ca. 17,7 x 9,2 mm.

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Levofloxacin STADA 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 STADA uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties:

- Acute bacteriële sinusitis
- Acute exacerbatie 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 STADA 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 STADA 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 STADA 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 STADA:

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

<b>Indicatie</b>	<b>Schema dagdosering</b> (afhankelijk van de ernst van de infectie)	<b>Duur van de behandeling</b>
Acute bacteriële sinusitis	500 mg eenmaal daags	10-14 dagen
Acute bacteriële exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis	250 mg tot 500 mg eenmaal daags	7-10 dagen
Pneumonie, verkregen buiten het ziekenhuis	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
Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	500 mg een- of tweemaal daags	7-14 dagen

<b>Indicatie</b>	<b>Schema dagdosering</b> (afhankelijk van de ernst van de infectie)	<b>Duur van de behandeling</b>
Inhalatie-anthrax	500 mg eenmaal daags	8 weken

### Speciale patiëntengroepen

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

	<b>Doseringschema</b>		
	<b>250 mg per 24 uur</b>	<b>500 mg per 24 uur</b>	<b>500 mg per 12 uur</b>
<b>Creatinine-klaring</b>	<i>eerste dosis:</i> 250 mg	<i>eerste dosis:</i> 500 mg	<i>eerste dosis:</i> 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>dan:</i> 125 mg per 24 uur	<i>dan:</i> 250 mg per 24 uur	<i>dan:</i> 250 mg per 12 uur
19 - 10 ml/min	<i>dan:</i> 125 mg per 48 uur	<i>dan:</i> 125 mg per 24 uur	<i>dan:</i> 125 mg per 12 uur
< 10 ml/min (incl. hemodialyse en CAPD) <sup>1</sup>	<i>dan:</i> 125 mg per 48 uur	<i>dan:</i> 125 mg per 24 uur	<i>dan:</i> 125 mg per 24 uur

<sup>1</sup> Bij patiënten die hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan, zijn geen aanvullende doses vereist.

### *Gestoorde leverfunctie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast, aangezien levofloxacin niet of nauwelijks door de lever wordt gemetaboliseerd en hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden.

### *Ouderen*

De dosering bij ouderen hoeft alleen te worden aangepast als dit op grond van de nierfunctie noodzakelijk wordt geacht (zie rubriek 4.4 onder “Hartaandoeningen”).

### *Pediatrische patiënten*

Levofloxacin STADA is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten, die nog in de groei zijn (zie rubriek 4.3).

### Wijze van toediening

Levofloxacin STADA 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 STADA tabletten mogen niet worden gebruikt:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere chinolonen
- bij epilepsiepatiënten

- bij patiënten met peesaandoeningen in de anamnese die gerelateerd zijn aan het gebruik van fluorochinolonen
- bij kinderen of adolescenten, die nog in de groei zijn
- tijdens de zwangerschap
- tijdens de lactatie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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.

#### Tendinitis en peesrupturen

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 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 een G-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie

Patiënten met een latent of een actueel defect in de glucose-6-fosfaatdehydrogenase-activiteit kunnen gevoelig zijn voor het ontstaan van hemolytische reacties als zij behandeld worden met antibiotica van het chinolontype. Bijgevolg, als levofloxacin gebruikt moet worden bij deze patiënten, moet het potentiële optreden van hemolyse worden gecontroleerd..

#### Patiënten met verminderde nierfunctie

Aangezien levofloxacin hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden, dient de Levofloxacin STADA-dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

#### Overgevoeligheidsreacties

Levofloxacin kan ernstige, mogelijk fatale overgevoeligheidsreacties (b.v. angio-oedeem tot anafylactische shock) veroorzaken, die een enkele keer na de begin dosering ontstaan (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen de behandeling dan onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts of eerste-hulp arts, die passende noodmaatregelen zal nemen.

#### Ernstige cutane bijwerkingen

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

#### 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 behandeling met levofloxacin dient onmiddellijk te worden gestopt als een patiënt een verstoring van de bloedglucose meldt en een alternatieve niet-fluorchinolonantibioticumtherapie zou overwogen moeten 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 hoogtezons, 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

Door de mogelijke toename in de waarden uit coagulatie testen (PT/INR) en/of bloedingen bij patiënten die behandeld worden met Levofloxacin STADA en ingesteld waren op een vitamine K antagonist (b.v. warfarine), dienen coagulatie testen in de gaten te worden gehouden 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 een enkele dosis levofloxacin (zie rubriek 4.8). In het geval dat de patiënt deze reacties ontwikkelt, dient levofloxacin te worden gestopt en dienen passende maatregelen te worden genomen. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van levofloxacin bij psychotische patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte.

#### Verlenging van het QT-interval

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

- aangeboren syndroom met lang QT-interval
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde verstoorde elektrolytenbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bijv. 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 rubriek 4.2 “Ouderen”, rubriek 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

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

### Oogaandoeningen

Indien het zicht vermindert 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.

### Verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

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

Fluorochinolonen 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 of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

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

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

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

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

### Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die

chinolonen en 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 nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

#### Hulpstoffen

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

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**

#### Effecten van andere geneesmiddelen op Levofloxacin STADA

##### *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 STADA 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 STADA 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 neemt significant af, wanneer deze gelijktijdig met sucralfaat worden toegediend. Indien de patiënt zowel sucralfaat als levofloxacin moet gebruiken, is het het beste om sucralfaat 2 uur na het innemen van levofloxacin tabletten toe te dienen (zie rubriek 4.2).

##### *Theofylline, fenbufen of soortgelijke niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen*

In een klinische studie konden geen farmacokinetische interacties van levofloxacin met theofylline worden aangetoond. Er kan echter een duidelijke verlaging van de cerebrale convulsiedrempel optreden, wanneer chinolonen tegelijk worden toegediend met theofylline, NSAID's of andere middelen die de convulsiedrempel verlagen. De concentratie van levofloxacin was ongeveer 13% hoger in de aanwezigheid van fenbufen dan wanneer het alleen gegeven werd.

##### *Probenecide en cimetidine*

Probenecide en cimetidine hadden een statistisch significant effect op de eliminatie van levofloxacin. De renale klaring van levofloxacin werd gereduceerd door cimetidine (24%) en probenecide (34%). Dit komt omdat beide geneesmiddelen 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 tubulaire renale 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 klinisch relevant werd beïnvloed bij gelijktijdig gebruik van levofloxacin met de volgende geneesmiddelen: calciumcarbonaat, digoxine, glibenclamide en ranitidine.

#### Effecten van Levofloxacin STADA op andere geneesmiddelen

##### *Ciclosporine*

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

##### *Vitamine K antagonisten*

Bij patiënten die ingesteld waren op een vitamine K antagonist (b.v. warfarine) en behandeld werden met levofloxacin zijn een toename in de waarden uit coagulatie testen (PT/INR) en/of bloedingen, welke ernstig kunnen zijn, gemeld. Coagulatie testen dienen in de gaten te worden gehouden bij patiënten die worden behandeld met vitamine K antagonisten (zie rubriek 4.4).

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

Evenals andere fluoroquinolonen moet Levofloxacin STADA met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4 "Verlenging van het QT-interval").

##### *Andere relevante informatie*

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

#### Andere vormen van interacties

##### *Voedsel*

Er is geen klinisch relevante interactie met voedsel. Levofloxacin STADA tabletten kunnen daarom ook tijdens de maaltijd worden toegediend.

## **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 fluoroquinolonen suggereren, mag levofloxacin niet door zwangere vrouwen worden gebruikt (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

#### Borstvoeding

Levofloxacin STADA is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Er bestaat onvoldoende informatie over de uitscheiding van levofloxacin in de moedermelk bij de mens; andere fluoroquinolonen 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 (bijv. duizeligheid/vertigo, slaperigheid en visusstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt nadelig beïnvloeden en daarom een risico vormen in situaties waarin deze vaardigheden van bijzonder belang zijn (bijv. bij het autorijden of het bedienen van machines).

### 4.8 Bijwerkingen

De hieronder weergegeven informatie is gebaseerd op gegevens uit klinische studies met meer dan 8300 patiënten en op de ruime ervaring die is opgedaan na het in de handel brengen.

De frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie:

zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
vaak	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
soms	( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
zelden	( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )
zeer zelden	(< 1/10.000)
onbekend	(op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfecties waaronder <i>Candida</i> 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 (zie rubriek 4.4)	Hyperglykemie, hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen *	Slapeloosheid	Angst Verwarde toestand Zenuwachtigheid	Psychotische reacties (met bijv. hallucinaties, paranoia) Depressie Agitatie Abnormale dromen Nachtmerries	Psychotische stoornissen met gedrag waarbij de patiënt zichzelf in gevaar brengt, waaronder suïcidale gedachten of suïcidale pogingen (zie rubriek 4.4)

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
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)
Evenwichtsorganen ooraandoeningen *		Vertigo	Tinnitus	Gehoorverlies Verminderd gehoor
Hartaandoeningen **			Tachycardie Palpitaties	Ventriculaire tachycardie die kan leiden tot hartstilstand Ventriculaire aritmie, en torsade de pointes (voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren van QT-verlenging), verlenging QT- interval op electrocardiogram (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen **			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspnoe		Bronchospasme Allergische pneumonitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid	Buikpijn Dyspepsie Flatulentie Constipatie		Hemorragische diarree die in zeer zeldzame gevallen kan wijzen op enterocolitis, inclusief pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Pancreatitis
Lever- en galandaandoeningen	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

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid- aandoeningen <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-Johnson syndroom Erythema multi- forme Fotosensibiliteitsre- actie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoe- ningen *		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 urineweg- aandoeningen		Verhoogd creatinine in bloed	Acuut nierfalen (bijv. als gevolg van interstitiële nefritis)	
Algemene aandoe- ningen en toedie- ningsplaatsstoornis- sen *		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 extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zicht, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en 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 bekend zijn in verband met de toediening van fluorochinolonen zijn:

– aanvallen van porfyrie in porfyriepatiënten.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Volgens toxicologisch onderzoek bij dieren of klinisch farmacologisch onderzoek bij hoger dan therapeutische doseringen, zijn als belangrijkste symptomen na acute overdosering met Levofloxacin STADA tabletten te verwachten: CZS-symptomen zoals verwarring, duizeligheid,

bewustzijnsstoornissen en convulsies, verlenging van het QT-interval alsook gastro-intestinale reacties zoals misselijkheid en erosie van de slijmvliezen.

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

In geval van overdosering dient symptomatische behandeling te worden gestart. Controle van het ECG moet worden ingesteld, aangezien het QT-interval mogelijk verlengd is. Antacida kunnen ter bescherming van het maagslijmvlies worden gebruikt. Hemodialyse, inclusief peritoneaal dialyse en CAPD, is niet effectief om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: chinolonen, fluorochinolonen.  
ATC code: J01MA12

Levofloxacin is een synthetisch antibacterieel middel uit de klasse van de fluorochinolonen. Het is de S(-)-enantiomeer van het racemische mengsel ofloxacin.

#### Werkingsmechanisme

Als antibacterieel middel uit de groep van de fluorochinolonen heeft levofloxacin effect op het DNA - DNA-gyrase-complex, en op het Topo-isomerase IV.

#### PK/PD-relaties

De mate van de bactericide werking van levofloxacin hangt af van de maximumconcentratie in het serum ( $C_{max}$ ) of de oppervlakte onder de curve (AUC) en de minimale remmingsconcentratie (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 2.0, 2012-01-01):

Pathoog	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L

Pathogeen	Gevoelig	Resistent
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/L	>1 mg/L
Niet species gerelateerde grenswaarden <sup>4</sup>	≤1 mg/L	>2 mg/L

1. De breekpunten voor levofloxacin hebben betrekking op een behandeling met hoge doses.  
2. Een lage graad van resistentie tegen fluorochinolonen (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*.  
3. 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.  
4. 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 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**

##### **Aërobe grampositieve bacteriën**

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* methicilline-gevoelig  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococci*, groep C en G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

##### **Aërobe gramnegatieve bacteriën**

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

##### **Anaërobe bacteriën**

*Peptostreptococcus*

##### **Andere**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

**Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn.**

**Aërobe grampositieve bacteriën**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* methicilline-resistent<sup>#</sup>

Coagulase/negatieve *Staphylococcus* spp

**Aërobe gramnegatieve bacteriën**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

**Anaërobe bacteriën**

*Bacteroides fragilis*

**Inherent resistente stammen**

**Aërobe grampositieve bacteriën**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> 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 lichaamweefsels.

### 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 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, 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**

Kern van de tablet:	Microkristallijne cellulose type 102 Gepoederd cellulose Voorverstijfseld zetmeel (van graan) Maïszetmeel Crospovidon type A Povidon K25 Natriumstearylfumaraat
Omhulling van de tablet:	Lactosemonohydraat Hypromellose Titaniumdioxide (E171) Macrogol 4000 IJzeroxide geel (E172) IJzeroxide rood (E172) IJzeroxide zwart (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC-aluminium blisterverpakkingen.  
Verpakkingen met 2, 5, 7, 10, 20, 30, 50 filmomhulde tabletten.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

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

RVG 104005, Levofloxacin STADA 250 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 104011, Levofloxacin STADA 500 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 november 2010  
Datum van laatste hernieuwing: 15 juni 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1, 4.2 4.4 4.8: 6 mei 2021.