

Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofloxacin Beximco 250 mg, filmomhulde tabletten

Levofloxacin Beximco 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 250/500 mg filmomhulde tablet bevat 250/500 mg levofloxacin als levofloxacinemihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Levofloxacin Beximco 250 mg, filmomhulde tabletten: Roze gekleurde, capsulevormige, biconvexe (dubbelbolle), filmomhulde tablet van ongeveer 13 mm lang en ongeveer 6 mm breed, met een breukstreep aan beide kanten. De letters 'L' en 'F' staan in reliëf aan weerszijden van de breukstreep op één zijde van de tablet.

Levofloxacin Beximco 500 mg, filmomhulde tabletten: Roze gekleurde, capsulevormige, biconvexe (dubbelbolle), filmomhulde tablet van ongeveer 16 mm lang en ongeveer 8 mm breed, met een breukstreep aan beide kanten. De letters 'L' en 'V' staan in reliëf aan weerszijden van de breukstreep op één zijde van de tablet.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Acute bacteriële sinusitis
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis
- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen

Voor de behandeling van de hierboven genoemde infecties mag Levofloxacin Beximco alleen worden gebruikt indien het gebruik van de antibacteriële middelen die gewoonlijk

wordenaanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, ongeschikt wordt geacht.

- Pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties en (zie rubriek 4.4)
- Chronische bacteriële prostatitis
- Ongecompliceerde cystitis (zie rubriek 4.4)
- Inhalatie-anthrax: profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4)

Levofloxacin Beximco mag ook worden gebruikt om de behandeling te voltooien van patiënten die verbetering hebben laten zien bij de initiële behandeling met intraveneus toegediende levofloxacin.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levofloxacin Beximco wordt één of twee keer per dag toegediend. De dosering is afhankelijk van het type infectie en de ernst van de infectie en de gevoeligheid van het vermoedelijke pathogeen.

Levofloxacin Beximco kan ook gebruikt worden om de behandelingskuur te voltooien van patiënten die verbetering hebben laten zien bij de initiële behandeling met intraveneus toegediende levofloxacin; gezien de bio-equivalentie van de parenterale en orale vormen, kan dezelfde dosering worden gebruikt.

Dosering

De volgende doseringen worden aanbevolen voor Levofloxacin:

Doseringen voor patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 50 ml/min)

Indicatie	Dagelijks doseringsschema <i>(afhankelijk van de ernst)</i>	Behandelingsduur <i>(afhankelijk van de ernst)</i>
Acute bacteriële sinusitis	500 mg eenmaal daags	10 - 14 dagen
Acute exacerbaties van chronische bronchitis	500 mg eenmaal daags	7 - 10 dagen
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie	500 mg één 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 één of tweemaal daags	7 - 14 dagen
Inhalatie-anthrax:	500 mg eenmaal daags	8 weken

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie (creatinineklaring \leq 50 ml/min)

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

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Het is niet nodig om de dosering aan te passen, omdat levofloxacin niet in relevante mate door de lever wordt gemetaboliseerd en het voornamelijk door 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 “Tendinitis en peesruptuur” en “verlengd QT-interval”).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Levofloxacin Beximco tabletten moeten heel doorgeslikt worden met voldoende vloeistof. Ze kunnen worden gebroken op de breukstreep om de dosering aan te passen. De tabletten mogen zowel ingenomen worden tijdens de maaltijden, als op elk moment tussen de maaltijden. Vanwege de vermindering van opname van levofloxacin, moeten Levofloxacin Beximco tabletten tenminste twee uur vóór of na het innemen van

ijzerzouten, zinkzouten, antacida die magnesium- of aluminium bevatten of didanosine (*alleen didanosine samenstellingen die buffers hebben die aluminium of magnesium bevatten*) en sucralfaat worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Levofloxacin Beximco tabletten mogen niet gebruikt worden:

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- bij patiënten met epilepsie,
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van peesaandoeningen die gerelateerd zijn aan het gebruik van fluorochinolonen,
- bij kinderen of adolescenten in de groeifase,
- tijdens de zwangerschap,
- bij vrouwen die borstvoeding geven

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Methicilline-resistente *S. aureus* zijn zeer waarschijnlijk co-resistent voor fluorochinolonen, met inbegrip van levofloxacin. Daarom wordt levofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of vermoede MRSA infecties tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor levofloxacin hebben bevestigd (en algemeen aanbevolen antibacteriële middelen voor de behandeling van MRSA infecties worden ongeschikt geacht).

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

Resistentie tegen fluorochinolonen van *E. coli* – de meest voorkomende ziekteverwekkers betrokken bij urinewegeninfecties – varieert in de hele Europese Unie. Het wordt voorschrijvende artsen aangeraden om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *E. coli* tegen fluorochinolonen.

Inhalatie-anthrax: Het gebruik bij mensen is gebaseerd op *in vitro Bacillus anthracis* informatie over gevoeligheid en op experimentele gegevens bij dieren samen met beperkte gegevens bij mensen. Behandelende artsen moeten de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van anthrax raadplegen.

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis komt zelden voor. Het gaat meestal om de achillespees en kan leiden tot peesruptuur. Tendinitis en peesruptuur, soms bilateraal, kunnen optreden binnen 48 uur nadat de behandeling met levofloxacin is gestart en zijn gemeld tot enkele maanden nadat er met de behandeling is gestopt. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij patiënten die ouder zijn dan 60 jaar, bij patiënten die een dagelijkse dosering van 1000 mg krijgen en bij patiënten die corticosteroiden gebruiken. De dagelijkse dosering moet aangepast worden voor oudere patiënten op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2).

Het is daarom noodzakelijk om deze patiënten nauwkeurig in de gaten te houden als zij levofloxacin voorgeschreven krijgen. Alle patiënten moeten hun arts raadplegen als zij symptomen van tendinitis ervaren. Indien tendinitis wordt vermoed, moet de behandeling met levofloxacin onmiddellijk gestaakt worden en moet er met een geschikte behandeling voor de getroffen pees gestart worden (bijv. immobilisatie) (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Clostridium difficile-geassocieerde ziekte

Diarree, vooral ernstige aanhoudende en/of bloederige diarree, die optreedt tijdens of na behandeling met levofloxacin (tot enkele weken na de behandeling), kunnen symptomen zijn van *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte (CDAD). CDAD kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend, de meest ernstige vorm hiervan is pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8). Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die tijdens of na de behandeling met levofloxacin ernstige diarree krijgen. Als CDAD wordt vermoed of is bevestigd, dient de inname van levofloxacin onmiddellijk te worden gestopt en moet er direct gestart worden met een andere geschikte behandeling. Anti-peristaltische geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd bij deze klinische situatie.

Patiënten met een predispositie voor convulsies

Chinolonen kunnen de convulsiedrempel verlagen en kunnen leiden tot epileptische aanvallen. Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie (zie rubriek 4.3) en, net als bij andere chinolonen, moeten ze met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een predispositie voor convulsies of bij gelijktijdige behandeling met actieve bestanddelen die de cerebrale convulsiedrempel verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5). Stop met het innemen van levofloxacin in geval van convulsies (zie rubriek 4.8).

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met latente of feitelijke defecten in de glucose-6-fosfaatdehydrogenase activiteit kunnen gevoelig zijn voor hemolytische reacties als zij behandeld worden met antibacteriële chinolonen. Daarom moet het mogelijk optreden van hemolyse in de gaten gehouden worden als levofloxacin gebruikt moet worden bij deze patiënten.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Aangezien levofloxacin hoofdzakelijk wordt uitgescheiden door de nieren, moet de dosering worden aangepast voor patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheidsreacties

Levofloxacin kan, soms na de eerste dosis, ernstige, mogelijk fatale overgevoeligheidsreacties veroorzaken (bijv. van angio-oedeem tot een anafylactische shock) (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten onmiddellijk stoppen met de behandeling en contact opnemen met hun arts of ambulance personeel, die passende noodmaatregelen zullen starten.

Ernstige blaasvormige reacties

Gevallen van ernstige blaasvormige huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij gebruik van levofloxacin (zie rubriek 4.8).

Als er huid en/of mucosale reacties optreden moeten patiënten geadviseerd worden om onmiddellijk contact opnemen met hun arts voordat ze de behandeling voortzetten.

Dysglycaemia

Zoals bij alle chinolonen, zijn ongeregeldeheden rond de bloedglucose gemeld, met inbegrip van zowel hypoglykemie en hyperglykemie, deze ongeregeldeheden komen meestal voor bij suikerpatiënten die gelijktijdig een behandeling ondergaan met een orale bloedglucose verlagend middel (bijv. glibenclamide) of met insuline. Er zijn gevallen van hypoglycemische coma gemeld. Bij suikerpatiënten wordt het aanbevolen om de bloedglucose zorgvuldig in de gaten te houden (zie rubriek 4.8).

Preventie van lichtgevoeligheid

Lichtgevoeligheid is gemeld voor levofloxacin (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat de patiënten zichzelf niet onnodig blootstellen aan sterk zonlicht of kunstmatige UV-stralen (bijv. een hoogtezon, solarium), tijdens de behandeling en voor 48 uur na het stoppen met de behandeling, om op deze manier lichtgevoeligheid te voorkomen.

Patiënten die behandeld worden met Vitamine K-antagonisten

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

Psychotische reacties

Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten die chinolonen, waaronder levofloxacin, krijgen toegediend. In zeer zeldzame gevallen zijn deze reacties gevorderd tot suïcidale gedachten en gevaarlijk gedrag – soms al na slechts één enkele dosis levofloxacin (zie rubriek 4.8). In het geval dat de patiënt deze reacties ontwikkelt, moet er gestopt worden met de inname van levofloxacin en moeten passende maatregelen worden genomen. Voorzichtigheid is geboden als levofloxacin moet worden gebruikt bij psychotische patiënten of bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte.

Verlenging van QT-interval

Bij patiënten met bekende risicofactoren voor een verlengd QT-interval is voorzichtigheid geboden als fluorochinolonen, met inbegrip van levofloxacin, gebruikt worden. Voorbeelden van een verlengd QT-interval zijn:

- Congenitale lange QT syndroom
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. Klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).
- Ongecorrigeerde elektrolyten onbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoeningen (bijv. hartfalen myocardinfact, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor medicijnen die de QTc verlengen. Daarom is bij het gebruik van fluorochinolonen, met inbegrip van levofloxacin,

voorzichtigheid geboden voor deze patiëntengroep. (Zie rubrieken 4.2 *Ouderen*, 4.5, 4.8 en 4.9).

Perifere neuropathie

Perifere sensorische neuropathie en perifere sensomotorische neuropathie zijn gemeld bij patiënten die fluorochinolonen, waaronder levofloxacin, toegediend krijgen. Deze aandoeningen kunnen zich snel ontwikkelen (zie rubriek 4.8). Als de patiënt symptomen ondervindt van neuropathie dan moet er onmiddellijk gestopt worden met de inname van Levofloxacin om de ontwikkeling van een onomkeerbare aandoening te voorkomen.

Lever- en galaandoeningen

Er zijn gevallen van levernecrose tot aan fataal leverfalen gemeld bij gebruik van levofloxacin, voornamelijk in patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen, zoals sepsis (zie rubriek 4.8). Patiënten worden aangeraden om de behandeling te stoppen en contact op te nemen met hun arts als zij tekenen en symptomen vertonen van leverziekte zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of een drukgevoelige buik.

Verergering van myasthenia gravis

Fluorochinolonen, met inbegrip van levofloxacin, hebben een neuromusculair blokkerend vermogen en kunnen spierzwakte verergeren bij patiënten met myasthenia gravis. Ernstige bijwerkingen, waaronder sterfgevallen en de noodzaak voor ademhalingsondersteuning, zijn geassocieerd met het gebruik van fluorochinolonen bij patiënten met myasthenia gravis. Het gebruik van levofloxacin wordt niet aanbevolen voor patiënten met myasthenia gravis.

Aandoeningen aan het gezichtsvermogen

Indien het gezichtsvermogen verminderd of als er andere veranderingen aan de ogen worden ervaren moet er onmiddellijk een oogarts worden geraadpleegd (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Superinfectie

Het gebruik van levofloxacin, vooral langdurig gebruik, kan resulteren in een overmatige groei van ongevoelige (resistente) organismen. Als er tijdens de behandeling een superinfectie optreedt, moeten passende maatregelen worden genomen.

Interferentie met laboratorium testen

Bij patiënten die behandeld worden met levofloxacin, kunnen testen vals-positieve resultaten voor opiaten in de urine opleveren. Het kan nodig zijn om een positief resultaat met een meer specifieke methode te bevestigen.

Het is mogelijk dat Levofloxacin de groei van *Mycobacterium tuberculosis* remt, daarom kan een bacteriologische diagnose van tuberculose vals-negatieve resultaten opleveren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op Levofloxacin

Ijzertzouten, zinkzouten, magnesium of aluminium bevattende antacida, didanosine

De absorptie van levofloxacin wordt aanzienlijk verminderd door ijzerzouten, antacida die magnesium of aluminium bevatten of didanosine (*alleen didanosine samenstellingen die buffers bevatten met aluminium of magnesium*) die gelijktijdig worden toegediend met levofloxacin. Het lijkt erop dat gelijktijdige toediening van fluorochinolonen met multivitaminen die zink bevatten de mondelinge absorptie van fluorochinolonen vermindert. Het is aanbevolen om preparaten die twee- of driewaardige kationen bevatten zoals ijzerzouten, zinkzouten, antacida die magnesium of aluminium bevatten of didanosine (*alleen didanosine samenstellingen die buffers bevatten met aluminium of magnesium*) niet binnen 2 uur vóór of na het toedienen van Levofloxacin in te nemen (zie rubriek 4.2). Calciumzouten hebben een minimaal effect op de orale absorptie van levofloxacin.

Sucralfaat

Als levofloxacin samen met sucralfaat wordt toegediend, wordt de biobeschikbaarheid van levofloxacin aanzienlijk verminderd. Als de patiënt zowel sucralfaat en Levofloxacin Beximco gebruikt, is het aanbevolen om de sucralfaate 2 uur na de inname van het Levofloxacin tablet in te nemen (zie rubriek 4.2).

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

In een klinische studie zijn geen farmacokinetieke interacties van levofloxacin met theofylline gevonden. Een duidelijke verlaging van de cerebrale convulsiedrempel kan echter wel optreden wanneer chinolonen gelijktijdig worden toegediend met theofylline, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of andere middelen die de convulsiedrempel verlagen.

Levofloxacin concentraties waren ongeveer 13% hoger in aanwezigheid van fenbufen dan wanneer het alleen werd toegediend.

Probenecide en cimetidine

Probenecide en cimetidine hadden een statistisch significant effect op de eliminatie van levofloxacin. Cimetidine reduceerde de nierklaring van levofloxacin met 24% en probenecide reduceerde het met 34%. Deze reductie is omdat beide geneesmiddelen in staat zijn om de secretie van levofloxacin door de niertubuli te blokkeren. De statistisch significante kinetische verschillen in de doses getest in de studie zijn echter waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Voorzichtigheid moet geboden worden wanneer levofloxacin gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het uitscheidend vermogen van de niertubuli beïnvloeden zoals probenecide en cimetidine, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Andere relevante informatie

In klinische farmacologische studies is aangetoond dat de farmacokinetiek van levofloxacin niet werd beïnvloed in enige klinisch relevante mate wanneer levofloxacin samen met de volgende geneesmiddelen werd toegediend: calciumcarbonaat, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Het effect van Levofloxacinine op andere geneesmiddelen

Ciclosporine

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

Vitamine K antagonisten

Er zijn verhoogde stollingstests (PT/INR) en/of bloedingen die ernstig kunnen zijn, gemeld bij patiënten die behandeld werden met levofloxacinine in combinatie met een vitamine K antagonist (bijv. warfarine). Stollingstests moeten daarom gecontroleerd worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine K antagonisten (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de QT-interval verlengen

Levofloxacinine, net als andere fluorochinolonen, moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die ook geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. Klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4 verlengd QT-interval).

Andere relevante informatie

Farmacokinetisch interactie-onderzoek heeft aangetoond dat levofloxacinine geen invloed heeft op de farmacokinetiek van theofylline (dit is een probe substraat voor CYP1A2). Dit geeft aan dat levofloxacinine geen CYP1A2-remmer is.

Andere vormen van interactie

Voedsel

Er is geen klinisch relevante interactie met voedsel aangetoond. Levofloxacinine Beximco tabletten kunnen daarom met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is maar beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van levofloxacinine bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren laten geen directe of indirecte schadelijke effecten zien met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Maar, vanwege de afwezigheid van gegevens over de effecten bij de mens en gezien het feit dat experimentele gegevens wijzen op een risico op schade door fluorochinolonen aan het gewicht dragende kraakbeen van het groeiende organisme, moet levofloxacinine niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Levofloxacinine Beximco is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van levofloxacinine in de moedermelk; echter, er zijn andere fluorochinolonen die uitgescheiden worden in de moedermelk. Maar, vanwege de afwezigheid van gegevens over de effecten bij de mens en gezien het feit dat experimentele gegevens wijzen op een risico op schade door fluorochinolonen aan het gewicht dragende kraakbeen van het groeiende organisme, moet levofloxacinine niet gebruikt worden bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

Bij ratten heeft levofloxacin de vruchtbaarheid en voortplanting niet aangetast.

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

Sommige bijwerkingen (bijv. duizeligheid/vertigo, slaperigheid, stoornissen in het zicht) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verminderen en daarom kan dit een risico vormen in situaties waarin deze vaardigheden van belang zijn (bijv. het besturen van een auto of het bedienen van machines).

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande informatie is gebaseerd op gegevens uit klinische testen en uitgebreide ervaringen na de marktintroductie.

Frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende categorisatie: 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 (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

De bijwerkingen worden binnen iedere frequentiegroep gerangschikt naar afnemende ernst.

Orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfecties met inbegrip van Candida-infectie Pathogeen resistentie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie Eosinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Pancytopenie Agranulocytose Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Angioedeem Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Anafylactische shock ^a Anafylactoïde shock ^a (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Hypoglykemie vooral bij diabetespatiënten (zie rubriek 4.4)	Hyperglykemie Hypoglycemische coma (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Angst Verwardheid Nervositeit	Psychotische reacties (bijv. hallucinaties, paranoia) Depressie Agitatie Abnormale dromen Nachtmerries	Psychotische stoornissen met gevaarlijk gedrag waaronder zelfmoordgedachten of poging tot zelfmoord (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid	Somnolentie Tremor Dysgeusie	Convulsie (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Paresthesie	Perifere sensorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Perifere sensorische motorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Parosmie inclusief anosmie Dyskinesie Extrapiramidale stoornis Ageusie Syncope Goedaardige intracraniale hypertensie
Oogaandoeningen			Visuele stoornissen zoals wazig zien (zie rubriek 4.4)	Verlies van de transiënte visie (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan		Vertigo	Tinnitus	Gehoorverlies

n- ooraandoeningen				Verminderd gehoor
Hartaandoeningen			Tachycardie Hartkloppingen	Ventriculaire tachycardie, die kan leiden tot hartstilstand Ventriculaire aritmie en <i>torsade de pointes</i> (voornamelijk gemeld in patiënten met een verhoogd risico op QT verlenging), Electrocardiogram QT verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu		Bronchospasmen, Pneumonitis allergisch
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid	Buikpijn Indigestie Winderigheid Constipatie		Bloederige diarree die in zeer zeldzame gevallen een aanwijzing kan zijn voor enterocolitis, met inbegrip van pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen (ALT/AST, alkalische fosfatase,	Verhoogd bloed bilirubine		Geelzucht en ernstige leverbeschadiging, waaronder gevallen met fataal acuut leverfalen, voornamelijk bij

	GGT)			patiënten met ernstige onderliggende ziekten (zie rubriek 4.4) Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus Urticaria Hyperhidrose		Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson syndroom Erythema multiforme Lichtgevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie Myalgie	Peesaandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.4) met inbegrip van tendinitis (bijv. Achillespees) Spierzwakte wat belangrijk kan zijn voor patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rhabdomyolyse Het scheuren van de pezen (bijv. Achillespees) (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Ligament breuk Spierscheuring Artritis
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoging van het bloedcreatinine	Acuut nierfalen (bijv. als gevolg van interstitiële nefritis)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatss		Asthenie	Pyrexie	Pijn (inclusief pijn in de rug, borst en ledematen)

toornissen				
------------	--	--	--	--

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

^b Mucocutane reacties kunnen soms optreden, zelfs na de eerste dosering

Andere bijwerkingen die worden geassocieerd met de toediening van fluorochinolonen zijn:

- aanvallen van porfyrie bij patiënten met porfyrie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na autorisatie 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Op basis van toxicologisch onderzoek bij dieren of klinisch farmacologisch onderzoek uitgevoerd met supra-therapeutische doseringen, zijn de volgende symptomen aan het centrale zenuwstelsel te verwachten na een acute overdosis van Levofloxacin; verwardheid, duizeligheid, vermindering van het bewustzijn en convulsies, verlenging van het QT-interval en maagdarmproblemen zoals misselijkheid en mucosale erosies.

Nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht zijn effecten aan het centrale zenuwstelsel waargenomen, deze omvatten; verwardheid, convulsies, hallucinaties en tremors.

In het geval van een overdosis moet een symptomatische behandeling worden uitgevoerd. Er moet een ECG worden afgenomen, vanwege de mogelijkheid van een QT-interval verlenging. Antacida kunnen worden gebruikt voor de bescherming van het maagslijmvlies. Hemodialyse, zowel als peritoneale dialyse en CAPD, zijn niet effectief bij het verwijderen van levofloxacin uit het lichaam. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële chinolonen, fluorochinolonen

ATC-code: J01MA12

Levofloxacin is een synthetisch antibacterieel middel uit de fluorochinolonen klasse en is de S (-) enantiomeer van de racemische werkzame stof ofloxacin.

Werkingsmechanismen

Als een antibacterieel fluorochinolon middel, werkt levofloxacin in op het DNA-DNA-gyrase complex en topoisomerase IV.

PK/PD (farmacodynamiek/farmacokinetiek) verband

De mate van bactericide activiteit van levofloxacin is afhankelijk van de verhouding van de maximale concentratie in het serum (C_{max}) of van de oppervlakte onder de curve (AUC) en de minimale remmende concentratie (MIC).

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen levofloxacin wordt verworven via een stapsgewijs proces door mutaties in doellocaties in beide type II topoisomerasen, DNA gyrase en topoisomerase IV. Andere resistentiemechanismen zoals permeatiebarrières (veel voorkomend bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook invloed hebben op de gevoeligheid voor levofloxacin.

Kruisresistentie tussen levofloxacin en andere fluorochinolonen is waargenomen. Over het algemeen is er geen kruisresistentie tussen levofloxacin en andere klassen van antibiotica mogelijk vanwege hun werkingsmechanisme.

Breekpunten

De door EUCAST aanbevolen MIC-breekpunten voor levofloxacin waarbij gevoelige organismen van matig gevoelige organismen worden gescheiden en matig gevoelige organismen van resistente organismen, zijn weergegeven in de onderstaande tabel voor MIC-testen (mg/l).

Klinische MIC-breekpunten van EUCAST voor levofloxacin (versie 2.0, 2012-01-01):

Ziekteverwekker	Gevoelig	Resistent (immuun)
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Niet soort gerelateerde breekpunten ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ De breekpunten voor levofloxacin hebben betrekking op behandelingen met hoge doseringen.

² Fluorochinolonen met een laag resistentie niveau (ciprofloxacin MIC's van 0,12-0,5 mg/l) kunnen voorkomen, maar er zijn geen aanwijzingen dat deze resistentie van klinisch belang is bij luchtweginfecties met *H. influenzae*.

³ Stammen met MIC-waarden boven het breekpunt voor gevoeligheid zijn zeer zeldzaam of nog niet gemeld. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidstesten van een dergelijk isolaat moeten worden herhaald en als het resultaat wordt bevestigd dan moet het isolaat voor referentie naar een laboratorium gestuurd worden. Totdat is aangetoond met een klinische respons van de bevestigde isolaten dat de MIC's boven het huidige resistentiebreekpunt liggen, moeten ze als resistent gerapporteerd worden.

⁴ De breekpunten gelden voor 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

Het voorkomen van resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor de geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is daarom wenselijk, vooral wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als het lokaal voorkomen van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij tenminste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

<u>Algemeen gevoelige soorten</u>
<u>Aërobe Grampositieve bacteriën</u>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> methicilline-gevoelig
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococci</i> , groep C en G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyrogenese</i>
<u>Aërobe Gram- negatieve bacteriën</u>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus para-influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Anaërobie bacteriën

Peptostreptococcus

Andere

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Aërobe Gram-positieve bacteriën

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus methicilline-resistentie[#]

Coagulasenegatieve *Staphylococcus spp*

Aërobe Gram- negatieve bacteriën

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaërobe bacteriën

Bacteroides fragilis

Inherente resistente Stammen

Aërobe Gram-positieve bacteriën

Enterococcus faecium

Methicilline-resistente *S. aureus* zijn zeer waarschijnlijk ook co-resistent tegen fluorochinolonen, waaronder levofloxacin.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van oraal toegediende levofloxacin is snel en bijna volledig, waarbij piekplasmaconcentraties worden verkregen binnen 1 tot 2 uur. De absolute biobeschikbaarheid is 99 tot 100%.

Voedsel heeft weinig effect op de absorptie van levofloxacin.

Bij een één- of tweemaal daags doseringsschema van 500 mg worden stabiele condities bereikt binnen 48 uur.

Distributie

Ongeveer 30 - 40% van levofloxacin is gebonden aan serumeiwitten.

Het gemiddelde distributievolume van levofloxacin bedraagt ongeveer 100 l na één enkele en herhaalde doses van 500 mg, wat een wijdverspreide verdeling in lichaamsweefsels aangeeft.

Het doordringen van het geneesmiddel in weefsels en lichaamsvloeistoffen:

Het is bekend dat levofloxacin doordringt tot in de bronchiale mucosa, epitheelvloeistof, alveolaire macrofagen, het longweefsel, de huid (blaarvocht), het prostaatweefsel en de urine. Levofloxacin dringt niet goed door tot in het cerebrospinale vloeistof.

Biotransformatie

Levofloxacin wordt in zeer geringe mate gemetaboliseerd in de metabolieten desmethyllevofloxacin en levofloxacin N-oxide. Deze metabolieten zijn goed voor <5 % van de dosis en worden uitgescheiden in de urine. Levofloxacin is stereochemisch stabiel en ondergaat geen chirale omzetting.

Eliminatie (verwijdering uit het lichaam)

Na orale en intraveneuze toediening wordt levofloxacin relatief langzaam geëlimineerd uit het plasma ($t_{1/2}$: 6 - 8 uur). Uitscheiding verloopt voornamelijk via de nieren (>85 % van de toegediende dosis).

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

Er zijn geen grote verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin na een intraveneuze en orale toediening, wat erop wijst dat de orale en intraveneuze routes onderling uitwisselbaar zijn.

Lineariteit

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

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van levofloxacin wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Met een verminderde nierfunctie wordt ook de eliminatie via de nieren en de nierklaring minder en wordt de eliminatiehalfwaardetijd verhoogd zoals aangegeven in de onderstaande tabel:

Farmacokinetiek bij een verminderde nierfunctie na één enkele orale dosis van 500 mg

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

Ouderen

Er zijn geen significante verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen jonge en oudere proefpersonen, met uitzondering van die die in verband staan met de verschillen in creatinineklaring.

Geslacht

Aparte analyse voor mannelijke en vrouwelijke proefpersonen liet een klein tot marginaal verschil zien in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen de geslachten. Er zijn geen aanwijzingen dat deze geslachtsverschillen klinisch relevant zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een special risico voor mensen op basis van conventionele studies naar toxiciteit bij een enkele dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling. Levofloxacin veroorzaakte geen vermindering van de vruchtbaarheid en voortplanting bij ratten en het enige effect voor de foetus was vertraagde maturatie als gevolg van de toxiciteit bij het moederdier.

Levofloxacin veroorzaakte geen gen-mutaties in de cellen van bacteriën of zoogdieren, maar veroorzaakte wel chromosoomafwijkingen in de longcellen *in vitro* van Chinese hamsters. Deze effecten kunnen worden toegeschreven aan de remming van topoisomerase II. *In vivo* testen (micronucleustest, zuster-chromatide uitwisseling, ongeplande DNA-synthese, dominante dodelijke testen) lieten geen enkel genotoxisch potentieel zien.

Studies met muizen hebben aangetoond dat levofloxacin alleen fototoxische effecten heeft bij zeer hoge doses. Levofloxacin liet geen genotoxisch potentieel zien voor de fotomutageniteitstest, en het verminderde de ontwikkeling van tumoren in een studie naar fotocarcinogeniteit.

Net als andere fluorochinolonen, beïnvloedde levofloxacin het kraakbeen (blaarvorming en gaatjes) van ratten en honden. Deze bevindingen waren duidelijker bij jonge dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Crospovidon Type B, E1202

Povidon K-30, E1201

Cellulose, Microkristallijn, E460

Silica, anhydrisch colloïdaal, E551

Magnesiumstearaat, E572

Filmomhulling

Hypromellose, E464

Talk, E553b

Titanium dioxide, E171

Macrogol 400, E1521

Ijzeroxide rood, E172

Ijzeroxide geel, E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheidsperiode

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor opslag

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Soort en inhoud van de verpakking

Heldere transparante PVC-AL blisterverpakking

Verpakkingsgroottes doos: 5, 7 of 10 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het weggooien en andere instructies

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

7.0 Vergunninghouder voor het in de handel brengen

Beximco Pharma UK Ltd.

102, College Road,

Harrow HA1 1ES, Verenigd Koninkrijk

8.0 VERGUNNING NUMMER(S) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Levofloxacin Beximco 250 mg, filmomhulde tabletten: RVG 115739

Levofloxacin Beximco 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 115744

9.0 DATUM EERSTE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 maart 2016

10.0 DATUM HERZIENING VAN DE TEKST