

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levonic 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

100 ml oplossing voor infusie bevat 500 mg levofloxacin als levofloxacinemihydraat.

Hulpstof met bekend effect: 100 ml oplossing voor infusie bevat 354 mg (15 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot groen-geelachtige oplossing zonder deeltjes.

pH: 4,5-5,5; osmolaliteit: 260-320 mOsm/kg H₂O.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

- Gemeenschap-verworven pneumonie (*community-acquired* pneumonie)
- Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen

Voor de hierboven vermelde infecties mag Levonic 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 pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties (zie rubriek 4.4)
- Chronische bacteriële prostatitis
- Inhalatie-anthrax: profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4).

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Levonic oplossing voor infusie wordt een- of tweemaal per dag langzaam intraveneus geïnfundeerd. De dosering is afhankelijk van het type en de ernst van de infectie en van de gevoeligheid van het vermoedelijk oorzakelijke pathogeen. Na het initiële gebruik van het intraveneuze preparaat mag de behandeling met Levonic voltooid worden met een gepaste orale vorm in overeenstemming met de Samenvatting van de Productkenmerken voor het orale preparaat en zoals geschikt wordt geacht voor de individuele patiënt. Aangezien de parenterale en orale vormen bio-equivalent zijn, kan dezelfde dosering worden aangehouden.

Dosering

De volgende dosisaanbevelingen kunnen gegeven worden voor Levonic:

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

Indicatie	Dagelijkse dosering (naargelang de ernst)	Totale behandelingsduur¹ (naargelang de ernst)
Gemeenschap-verworven pneumonie	500 mg een- of tweemaal daags	7-14 dagen
Acute pyelonefritis	500 mg eenmaal daags	7-10 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg eenmaal daags	7-14 dagen
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

¹De behandelingsduur omvat de intraveneuze plus de orale behandeling. De tijd tot overschakeling van de intraveneuze op de orale behandeling is afhankelijk van de klinische situatie maar bedraagt normaal 2 tot 4 dagen.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤50 ml/min)

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

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

* Andere farmaceutische sterkten kunnen geschikter zijn voor toediening van een doseringsschema van 250 mg/24 uur.

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 hoeft 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

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

Wijze van toediening

Levonic oplossing voor infusie is uitsluitend bestemd voor langzame intraveneuze infusie; deze wordt een- of tweemaal daags toegediend. De infusietijd moet minstens 60 minuten zijn voor 500 mg Levonic oplossing voor infusie (zie rubriek 4.4).

Voor gevallen van onverenigbaarheid, zie rubriek 6.2; voor verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Levofloxacin oplossing voor infusie mag niet gebruikt worden:

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van levofloxacin dient te worden vermeden bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen kregen wanneer ze producten met chinolonen of fluoroquinolonen gebruikten (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten mag een behandeling met levofloxacin alleen worden gestart als er geen andere behandelingsopties zijn en na een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Risico's van resistentie

Methicilline-resistente *S. aureus* bezit zeer waarschijnlijk co-resistentie tegen fluoroquinolonen, waaronder levofloxacin. Daarom 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 gangbare aanbevolen antibacteriële middelen voor de behandeling van MRSA-infecties als ongeschikt worden beschouwd).

De resistentie tegen fluorochinolonen van *E. coli* – de meest frequente pathogeen die betrokken is bij urineweginfecties – varieert in de Europese Unie. Voorschrijvers worden 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 van 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 zeldzame gevallen van langdurige (maanden of jaren aanwezige), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere lichaamssystemen (spierskeletstelsel, zenuwstelsel, psychiatrisch en zintuigen) aantastten, zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en reeds bestaande risicofactoren. Het gebruik van levofloxacin dient onmiddellijk te worden gestaakt bij de eerste tekenen en symptomen van ernstige bijwerkingen en patiënten dienen te worden geadviseerd om contact op te nemen met hun voorschrijver voor advies.

Infusietijd

De aanbevolen infusietijd van minstens 60 minuten voor 500 mg Levonic oplossing voor infusie moet in acht worden genomen. Van ofloxacin is bekend dat tijdens de infusie tachycardie en een tijdelijke bloeddrukdaling kunnen optreden. In zeldzame gevallen kan een circulatoire collaps optreden als gevolg van een sterke bloeddrukdaling. Als er een opvallende bloeddrukdaling optreedt tijdens de infusie van levofloxacin (*l*-isomeer van ofloxacin), moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet.

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (meestal maar niet alleen de achillespees), soms bilateraal, kunnen optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en werden gerapporteerd tot verschillende maanden na stopzetting van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is verhoogd bij oudere patiënten, patiënten met een verminderde nierfunctie, patiënten met transplantatie van een vast orgaan, patiënten die dagelijkse doses van 1.000 mg krijgen en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld. Daarom dient gelijktijdig gebruik van corticosteroiden te worden vermeden. Bij het eerste teken van tendinitis (bijv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met levofloxacin worden gestaakt en een alternatieve therapie moet worden overwogen. Het/de aangedane ledemaat/ledematen dienen passend te worden behandeld (bijv. immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt indien er verschijnselen van tendinopathie optreden.

Myoclonus

Er zijn gevallen van myoclonus gemeld bij patiënten die levofloxacin kregen (zie rubriek 4.8). Het risico op myoclonus is verhoogd bij oudere patiënten en bij patiënten met nierinsufficiëntie als de dosis levofloxacin niet wordt aangepast volgens de creatinineklaring. Levofloxacin dient onmiddellijk te worden stopgezet bij het eerste optreden van myoclonus en de juiste behandeling dient te worden gestart.

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 daarom 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 meteen een geschikte behandeling worden ingesteld. Middelen die de peristaltiek remmen zijn in deze klinische situatie gecontra-indiceerd.

Patiënten met aanleg voor 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 voor 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 glucose-6-fosfaatdehydrogenase activiteit, kunnen gevoelig zijn voor hemolytische reacties indien ze behandeld worden met chinolone antibiotica. Als levofloxacin gebruikt moet worden bij deze patiënten, moet daarom het potentiële optreden van hemolyse worden gecontroleerd.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Overgevoeligheidsreacties

Levofloxacin kan ernstige, potentieel fatale overgevoeligheidsreacties uitlokken (bijv. van 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 een arts op de spoedeisende hulp die de juiste eerste hulp zal verlenen.

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's: severe cutaneous adverse reactions), waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN, ook wel bekend als het syndroom van Lyell), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten op het moment van voorschrijven worden geïnformeerd over de klachten en verschijnselen van ernstige huidreacties, en nauwlettend worden gecontroleerd. Indien er klachten en verschijnselen optreden die op deze reacties wijzen, dient de behandeling met levofloxacin onmiddellijk te worden gestaakt en moet er een andere behandeling worden overwogen. Indien de patiënt bij het gebruik van levofloxacin een ernstige

reactie zoals SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld, mag de behandeling met levofloxacin nooit meer worden hervat.

Dysglykemie

Zoals voor alle chinolonen werden stoornissen in bloedglucose, waaronder hypoglykemie en hyperglykemie, gemeld, die vaker optreden bij ouderen, gewoonlijk bij diabetespatiënten die tegelijkertijd behandeld worden met orale hypoglykemiërende middelen (bijv. glibenclamide) of insuline. Er werden gevallen van hypoglykemisch coma gemeld. Bij diabetespatiënten wordt aanbevolen het bloedsuikergehalte nauwkeurig op te volgen (zie rubriek 4.8). De behandeling met Levonic dient onmiddellijk te worden gestaakt indien een patiënt stoornissen in de bloedglucose meldt en in dit geval moet een andere antibacteriële therapie zonder 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 zonnebank, solarium) 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 coagulatiestesten (PT/INR) en/of bloedingen bij patiënten die behandeld worden met levofloxacin in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine), moeten de coagulatiestesten 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 (bijv. klasse IA- en klasse III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).
- niet-gecorrigeerde stoornis in de 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 het 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 kregen, werden gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld die leidde tot paresthesie, hypo-esthesie, dysesthesie of zwakte. Patiënten die worden behandeld met levofloxacin, moeten worden geadviseerd hun arts te informeren voordat ze de behandeling voortzetten als er symptomen van neuropathie zoals pijn, een branderig gevoel, tintelend gevoel, doof gevoel of zwakte optreden om te vermijden dat zich een potentieel irreversibele situatie ontwikkelt (zie rubriek 4.8).

Lever- en galaandoeningen

Gevalen van levernecrose tot fataal leverfalen werden met levofloxacin gerapporteerd, en dit vooral bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten zoals sepsis (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts indien 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 noodzaak tot respiratoire ondersteuning, die in verband konden worden gebracht 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 het oog wordt waargenomen, moet onmiddellijk een oogarts geraadpleegd 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 daarom vals-negatieve resultaten geven bij de bacteriologische diagnose van tuberculose.

Acute pancreatitis

Bij patiënten die levofloxacin gebruiken kan acute pancreatitis worden waargenomen. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Patiënten met nausea, malaise, abdominaal ongemak, acute buikpijn of braken dienen onmiddellijk medisch geëvalueerd te worden. Indien acute pancreatitis wordt vermoed, dient levofloxacin te worden stopgezet; indien bevestigd mag levofloxacin niet worden hervat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis (zie rubriek 4.8).

Bloedaandoeningen

Beenmergfalen, waaronder leukopenie, neutropenie, pancytopenie, hemolytische anemie, trombocytopenie, aplastische anemie of agranulocytose, kunnen zich

ontwikkelen tijdens de behandeling met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Als een van deze bloedaandoeningen wordt vermoed, moet het bloedbeeld worden gecontroleerd. In geval van abnormale resultaten dient stopzetting van de behandeling met levofloxacin te worden overwogen.

Aorta-aneurysma en -dissectie, en hartklepregurgitatie/insufficiëntie

Epidemiologische studies rapporteren een verhoogd risico op aorta-aneurysma en -dissectie, vooral bij oudere patiënten, en op aorta- en mitralisklepregurgitatie na inname van fluorochinolonen. Gevallen van aorta-aneurysma en -dissectie, soms gecompliceerd door een ruptuur (waaronder fatale rupturen), en van regurgitatie/insufficiëntie van een van de hartkleppen zijn gemeld bij patiënten die fluorochinolonen krijgen (zie rubriek 4.8).

Daarom mogen fluorochinolonen uitsluitend worden gebruikt na een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's, en na overweging van andere therapeutische mogelijkheden bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van een aneurysmatische aandoening of congenitale hartklepaandoening, of bij patiënten gediagnosticeerd met een reeds bestaand aorta-aneurysma en/of -dissectie of hartklepaandoening, of in aanwezigheid van andere risicofactoren of aandoeningen die predisponeren:

- voor zowel aorta-aneurysma als -dissectie en hartklepregurgitatie/insufficiëntie (bijv. bindweefselaandoeningen zoals het syndroom van Marfan of het syndroom van Ehlers-Danlos, het syndroom van Turner, de ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of daarnaast
- voor aorta-aneurysma en -dissectie (bijv. bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteriitis of giant cell arteritis, of bekende atherosclerose, of het syndroom van Sjögren) of daarnaast
- voor hartklepregurgitatie/insufficiëntie (bijv. infectieuze endocarditis).

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

In het geval van plotselinge buik-, borst- of rugpijn dienen patiënten te worden geadviseerd onmiddellijk een arts op de spoedeisende hulp te raadplegen.

Patiënten dienen te worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen in het geval van acute dyspneu, nieuw ontstane hartkloppingen, of ontwikkeling van oedeem in de buik of onderste extremiteiten.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 354 mg (15 mmol) natrium per 100 ml, overeenkomend met 17,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere geneesmiddelen op Levonic

Theofylline, fenbufen of 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 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 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, ranitidine.

Involed van Levonic 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) zijn toegenomen coagulatietesten (PT/INR) en/of bloedingen, die ernstig kunnen zijn, gemeld. De coagulatietesten moeten daarom 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 gebruikt te worden bij patiënten die reeds met geneesmiddelen behandeld worden waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen (bijv. klasse IA- en klasse III-antiarritmica, 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid 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

Levonic is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Er is 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 (bijv. duizeligheid/vertigo, slaperigheid, gezichtsstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verminderen en daarom een risico vormen in situaties waarin deze vaardigheden van bijzonder belang zijn (zoals bij het autorijden of het gebruik van machines).

4.8. Bijwerkingen

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

Bijwerkingen zijn hieronder vermeld, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA.

De frequenties zijn gedefinieerd als volgt:

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie waaronder Candida-infectie		

		Pathogeenresistentie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie Eosinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Beenmergfalen inclusief aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Angio-oedeem Overgevoelighed (zie rubriek 4.4)	Anafylactische shock ^a Anafylactoïde shock ^a (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen			Syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Hypoglykemie in het bijzonder bij diabetespatiënten (zie rubriek 4.4)	Hyperglykemie Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen*	Insomnia	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 zelfmoordgedachte of zelfmoordpoging (zie rubriek 4.4) Manie
Zenuwstelselaandoeningen*	Hoofdpijn Duizeligheid	Somnolentie Tremor Dysgeusie	Convulsies (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Paresthesie	Perifere sensorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Perifere sensomotorische neuropathie (zie rubriek 4.4)

				Parosmie met inbegrip van anosmie Dyskinesie Extrapiramidale stoornis Ageusie Syncope Benigne intracraniale hypertensie Myoclonus
Oogaandoeningen *			Visuele stoornissen zoals wazig zien (zie rubriek 4.4)	Voorbijgaand gezichtsverlies (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan - ooraandoeningen *		Vertigo	Tinnitus	Gehoorverlies Gehoor beschadigd
Hartaandoeningen **			Tachycardie Hartklopping	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 elektrocardiogra m (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeni ngen **	<i>Alleen van toepassing op de i.v. vorm: Flebitis</i>		Hypotensie	
Ademhalingsstelse l-, borstkas- en mediastinumaand oeningen		Dyspneu		Bronchospasme Allergische pneumonitis
Maagdarmstelsela andoeningen	Diarree Braken Nausea	Buikpijn Dyspepsie Flatulentie Constipatie		Diarree, hemorragisch, die in zeer zeldzame gevallen kan wijzen op

				enterocolitis, inclusief pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Leverenzymen verhoogd (ALAT/ASAT, alkalisch fosfatase, GGT)	Bloed bilirubine verhoogd		Geelzucht en ernstig leverletsel, inclusief fatale gevallen met acuut leverfalen, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten (zie rubriek 4.4) Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen^b		Huiduitslag Pruritus Urticaria Hyperhidrose	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), Huiduitslag door geneesmiddel (<i>fixed-drug eruption</i>)	Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson-syndroom Erythema multiforme Fotosensitiviteitsreactie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis Hyperpigmentatie van de huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen[*]		Artralgie Myalgie	Peesaandoeningen (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		Bloed creatinine verhoogd	Acuut nierfalen (bijv. als gevolg van	

			interstitiële nefritis)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats toornissen*	<u>Alleen van toepassing op de i.v. vorm:</u> Reactie op infuusplaats (pijn, roodheid)	Asthenie	Pyrexie	Pijn (waaronder pijn in de rug, borst en extremiteiten)

^a Anafylactische en anafylactoïde reacties kunnen soms zelfs na de eerste dosis optreden.

^b Mucocutane reacties kunnen soms zelfs na de eerste dosis optreden.

* Zeer zeldzame gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere systeem/orgaanklassen en zintuigen treffen (inclusief reacties zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in de extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenvermindering, slaapstoornissen en afname van het gehoor, zicht, smaak- en reukzin) zijn gemeld in combinatie met het gebruik van chinolonen en fluoroquinolonen in sommige gevallen ongeacht reeds bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

** Gevallen van aorta-aneurysma en -dissectie, soms gecompliceerd door een ruptuur (waaronder fatale rupturen), en van regurgitatie/insufficiëntie van een van de hartkleppen zijn gemeld bij patiënten die fluoroquinolonen krijgen (zie rubriek 4.4).

Andere bijwerkingen die in verband werden gebracht met de toediening van fluoroquinolonen, 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.

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 Levonic oplossing voor infusie die te zijn verwachten: CZS-symptomen zoals verwarring, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen, convulsies en verlenging van het QT-interval.

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

Bij overdosering dient een symptomatische behandeling te worden ingesteld. Gezien de mogelijkheid van een verlenging van het QT-interval moet ECG-monitoring worden uitgevoerd. 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 voor systemisch gebruik, 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 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-relatie

De graad van bactericide-activiteit van levofloxacin hangt af van de verhouding tussen de maximale serumconcentratie (C_{max}) of de oppervlakte onder de grafiek (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 van 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.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor levofloxacin interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MIC (minimale inhiberende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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 bestanddeel voor ten minste sommige infectietypen twijfelachtig is.

<u>Gewoonlijk gevoelige soorten</u>

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-gevoelig[#]
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 is 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. De metabolieten zijn desmethyl-levofloxacin en levofloxacin-N-oxide. Deze metabolieten maken minder dan 5% uit van de dosis en worden uitgescheiden via de urine. 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 beide toegangswegen inwisselbaar zijn.

Lineariteit

Levofloxacin volg een lineaire farmacokinetiek over een interval van 50 tot 1.000 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 dosis van 500 mg

Cl _{cr} [ml/min]	<20	20-49	50-80
Cl _{cr} [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [uur]	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 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 genmutaties in bacteriële cellen of zoogdiercellen, maar leidde wel tot chromosoomafwijkingen in de longcellen van Chinese hamsters *in vitro*. Deze effecten kunnen toegeschreven worden aan 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 genotoxisch potentieel in een fotomutageniciteitstest en verminderde de tumorontwikkeling in een fotocarcinogeniciteitsstudie.

Zoals andere fluorochinolonen vertoonde levofloxacin effecten 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

Natriumchloride
Natriumhydroxide (E524) (voor aanpassing van de pH)
Zoutzuur (E507) (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met heparine of alkalische oplossingen (bijv. natriumbicarbonaat).
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

36 maanden.

Uit microbiologisch oogpunt moet de oplossing voor infusie onmiddellijk toegediend worden. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-gebruik' bewaartijden en de omstandigheden voor het bewaren onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Na eerste opening van het sachet: de zakken bewaren in het sachet ter bescherming tegen licht.

Visueel inspecteren voor gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen gebruikt worden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

100 ml polyolefin/styreen zak met een polypropyleen poort en dop en polyisopreen rubberen schijf. De zakken worden geleverd in aluminium sachets. Elke zak bevat 100 ml oplossing voor infusie. Verpakkingsgrootten van 1, 10, 12, 20 of 50 zakken.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Levonic oplossing voor infusie moet na het aanprikken van de rubberen dop onmiddellijk (binnen 3 uur) worden gebruikt om bacteriële contaminatie te voorkomen.

Tijdens de infusie is bescherming van de oplossing tegen licht niet nodig.

De oplossing moet visueel geïnspecteerd worden voor gebruik. Alleen een heldere, kleurloze tot groen-geelachtige oplossing vrijwel zonder deeltjes mag gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Mengen met andere oplossingen voor infusie:

Levonic oplossing voor infusie is verenigbaar met de volgende infusievloeistoffen:

- 0,9% natriumchloride-oplossing.
- 5% glucose-injectie.
- 2,5% glucose in Ringer-oplossing.
- combinatievloeistoffen voor kunstmatige voeding (aminozuren, glucose, elektrolyten).

Voor onverenigbaarheden, zie rubriek 6.2.

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

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
GR-145 64 Kifisia
Griekenland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131208

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 13 oktober 2025