

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levolige 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor infusie bevat 5 mg levofloxacin (als levofloxacinemihydraat).
100 ml oplossing voor infusie bevat 512,46 mg levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 500 mg levofloxacin.

Hulpstoffen met bekend effect:

100 ml oplossing voor infusie bevat 15,40 mmol natrium, overeenkomend met 354,05 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere, groen-geelachtige isotone oplossing met pH van 4,5 tot 5,1 en osmolariteit van 290 mOsm/l $\pm$ 5%.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levolige 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 initieel gebruik van het intraveneus preparaat mag de behandeling met levofloxacin voltooid worden met een gepaste orale vorm in overeenstemming met de SPK voor de filmomhulde tablet 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 Levolige:

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

Indicatie	Dagelijkse dosering (naargelang de ernst)	Totale behandelingsduur¹ (naargelang de ernst)
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie	500 mg een- of tweemaal daags	7 – 14 dagen
Acute pyelonefritis	500 mg eenmaal daags	7 – 10 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg eenmaal daags	7 – 14 dagen
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)

Creatinineklaring	Doseringsschema		
	250 mg/24 uur	500 mg/24 uur	500 mg/12 uur
	<i>Startdosis: 250 mg</i>	<i>Startdosis: 500 mg</i>	<i>Startdosis: 500 mg</i>
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.

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

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

Wijze van toediening

Levolige oplossing voor infusie is uitsluitend bestemd voor langzame intraveneuze infusie; deze wordt een- of tweemaal daags toegediend. De infusietijd moet minstens 60 minuten voor 500 mg Levolige 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 levofloxacin, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- bij patiënten met epilepsie,
- bij patiënten met peesaandoeningen in de anamnese die gerelateerd zijn aan het gebruik van fluorochinolonen,
- bij kinderen of adolescenten in de groeifase,
- tijdens de zwangerschap,
- tijdens de borstvoedingsperiode.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of 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).

Risico op resistentie

Methicillineresistente *S. aureus* bezit 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 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

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 zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van levofloxacin onmiddellijk worden gestaakt

en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

Infusietijd

De aanbevolen infusietijd van minstens 60 minuten voor 500 mg Levofloxacin 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 (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 fluoroquinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, bij patiënten die dagelijkse doses van 1.000 mg levofloxacin krijgen en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden worden vermeden.

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

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 bijgevolg belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree ontwikkelen tijdens of na een behandeling met levofloxacin. Als CDAD wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met levofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet onverwijld een geschikte behandeling worden ingesteld. Middelen die de peristaltiek remmen zijn in deze klinische situatie gecontra-indiceerd.

Patiënten met aanleg tot convulsies

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

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Aangezien levofloxacin hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosering van Levofloge 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 de arts op de eerste hulp die de juiste eerste hulp zal verlenen.

Ernstige cutane bijwerkingen

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

Dysglycemie

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

Behandeling met Levofloge moet onmiddellijk worden gestopt als een patiënt een stoornis in de bloedglucose meldt en men dient een alternatieve niet-fluoroquinolone antibacteriële behandeling te overwegen.

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

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

Psychotische reacties

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

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

Verlenging van het QT-interval

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

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

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is, in deze populaties, voorzichtigheid geboden bij 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 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

Gezellen 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 een oogarts onmiddellijk 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 bijgevolg vals-negatieve resultaten geven bij de bacteriologische diagnose van tuberculose.

Aorta-aneurysma en Aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van 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).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of -dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen:

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

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

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

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

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis kan worden waargenomen bij patiënten die levofloxacin gebruiken. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Patiënten die misselijkheid, malaise, ongemak in de buik, acute buikpijn of braken ervaren, moeten onmiddellijk medisch worden geëvalueerd. Als acute pancreatitis wordt vermoed, moet levofloxacin worden stopgezet; indien bevestigd, mag levofloxacin niet opnieuw worden gestart. 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.

Levolige bevat natrium

Dit middel bevat 354,05 mg natrium per 100 ml, gelijk aan 17,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere geneesmiddelen op Levolige

Theofylline, fenbufen en vergelijkbare niet-steroidale 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-steroidale 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.

Invloed van Levolige 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 derhalve gecontroleerd worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Zoals andere fluoroquinolonen dient 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 anti-aritmica, 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 zijn beperkte gegevens over het gebruik van levofloxacin bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Er bestaat onvoldoende informatie over de uitscheiding van levofloxacin in de moedermelk bij de mens; andere fluorochinolonen worden echter uitgescheiden in de moedermelk. In afwezigheid van gegevens bij de mens en omdat experimentele gegevens een risico op beschadiging van het gewichtsdragende kraakbeen bij het groeiende organisme door fluorochinolonen suggereren, mag levofloxacin niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande informatie is afkomstig van klinische studies die werden uitgevoerd bij meer dan 8300 patiënten, en van uitgebreide postmarketingervaring.

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel met bijwerkingen

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

		Candida infectie Resistentie van pathogenen		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie Eosinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Beenmergfalen inclusief aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Anafylactoïde shock ^a (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Hypoglycemie in het bijzonder bij diabetespatiënten, hypoglycemisch coma (zie rubriek 4.4)	Hyperglycemie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen*	Slapeloosheid	Angst Verwarde toestand Zenuwachtig - heid	Psychotische reacties (met bijv. hallucinaties, paranoia) Depressie Agitatie Abnormale dromen Nachtmerries Delirium	Psychotische stoornissen met gedrag waarbij de patiënt zichzelf in gevaar brengt, waaronder suïcidale gedachten of suïcidale pogingen (zie rubriek 4.4) Manie
Zenuwstelselaandoeningen *	Hoofdpijn Duizeligheid	Slaperigheid Tremor Dysgeusie	Convulsies (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Paresthesieën, Geheugenvermindering	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 Myoclonus
Oogaandoeningen*			Gezichtsstoornissen zoals wazig zicht (zie rubriek 4.4.)	Tijdelijk gezichtsverlies (zie rubriek 4.4.), uveïtis

Evenwichtsorgaan- en 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 QTverlenging), verlenging QT-interval op elektrocardiogram (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen**	<u>Alleen van toepassing op de i.v. vorm:</u> Flebitis		Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		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 (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen (ALAT/ASAT, alkalisch fosfatase, GGT)	Verhoogd bilirubine in bloed		Geelzucht en ernstige leverbeschadiging, inclusief fatale gevallen met acuut leverfalen, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten (zie rubriek 4.4) Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen ^b		Rash Pruritus Urticaria Hyperhidrose	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen	Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson syndroom

			(DRESS) (zie rubriek 4.4), fixed-drug eruption	Erythema multiforme Fotosensibiliteitsreactie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis Hyperpigmentatie van de huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*		Artralgie Myalgie	Peesstoornissen (zie rubrieken 4.3 en 4.4) inclusief tendinitis (bijv. Achillespees) Spierzwakte die van bijzonder belang kan zijn bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse Peesruptuur (bijv. Achillespees) (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Ligamentruptuur Spierruptuur Artritis
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogd creatinine in bloed	Acuut nierfalen (bijv. als gevolg van interstitiële nefritis)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	<u>Alleen van toepassing op de i.v. vorm:</u> Reactie op de infusieplaats (pijn, roodheid)	Asthenie	Pyrexie	Pijn (waaronder pijn in de rug, de borst en de ledematen)

^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 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 en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en zelfmoordgedachten), geheugen- en concentratiestoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluoroquinolonen, 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 fluoroquinolonen toegediend kregen (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 suprathérapeutische doses, zijn als belangrijkste symptomen na acute overdosis met Levofloxacine oplossing voor infusie te verwachten: CZS-symptomen zoals verwarring, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen, convulsies en verlenging van het QT-interval.

In de post-marketingperiode 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 tot een verlenging van het QT-interval moet ECG-monitoring worden uitgevoerd. Hemodialyse, inclusief peritoneale dialyse en CAPD, is niet effectief om levofloxacine uit het lichaam te verwijderen. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Levofloxacine is een synthetisch antibacterieel middel van de klasse van de fluoroquinolonen en is het S-enantiomeer (linksdraaiende vorm) van de racemische actieve stof ofloxacin.

Werkingsmechanisme

Zoals de andere antibacteriële middelen uit de klasse van de fluoroquinolonen werkt levofloxacine op het DNA - DNA-gyrasecomplex en op het topo-isomerase IV.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De graad van bactericide-activiteit van levofloxacine hangt af van de verhouding tussen de maximale serumconcentratie ($C_{\max}$) of de area under the curve (AUC), en de minimale inhiberende concentratie (MIC).

Resistentiemechanisme

De resistentie tegen levofloxacine 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 levofloxacine.

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

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) heeft voor levofloxacine interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic->

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

Gewoonlijk gevoelige soorten

Aerobe grampositieve bacteriën

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

Aerobe gramnegatieve bacteriën

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

Anaerobe bacteriën

Peptostreptococcus

Andere

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

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe grampositieve bacteriën

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus – methicilline-resistent[#]
Coagulase-negatieve *Staphylococcus spp.*

Aerobe gramnegatieve bacteriën

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii

Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Anaerobe bacteriën

Bacteroides fragilis

Inherent resistente stammen

Aerobe grampositieve bacteriën

Enterococcus faecium

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Voedselinname heeft weinig effect op de absorptie van levofloxacin.

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

Distributie

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

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

Penetratie in weefsels en lichaamsvocht

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

Biotransformatie

Levofloxacin wordt nauwelijks gemetaboliseerd. Zijn metabolieten zijn desmethyl-levofloxacin en levofloxacin-N-oxide. Deze metabolieten maken minder dan 5% uit van de dosis en worden 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 +/-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 over een interval van 50 tot 1000 mg.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van levofloxacin wordt beïnvloed door nierinsufficiëntie. Naarmate de nierfunctie afneemt, verminderen de eliminatie en 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} (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 preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Levofloxacin had geen effect op de vruchtbaarheid of het reproductievermogen bij ratten en het enige gevolg voor de foetussen 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 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 fluoroquinolonen heeft levofloxacin een effect op het kraakbeen (vorming van blaren en

holtes) bij ratten en honden. Deze effecten waren meer uitgesproken bij jonge dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH) (E507)
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

3 jaar

Houdbaarheid na het aanprikken van de rubberstop:

Levolige oplossing voor infusie blijft microbiologisch stabiel na aanprikken van de rubberstop gedurende ten minste 4 uur bij kamer condities.

Uit microbiologisch oogpunt moet de oplossing voor infusie onmiddellijk toegediend worden. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de “in-gebruik” bewaartermijn en de omstandigheden voor het bewaren onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Chemische en fysische stabiliteit gedurende het gebruik is aangetoond gedurende 4 uur bij 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Visueel inspecteren voor gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen gebruikt worden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante 100 ml glazen flacon type I verzegeld met een rubberstop en een aluminium dop met plastic flip-off dop. De flacons zijn verpakt in kartonnen doosjes.
Elke flacon bevat 100 ml oplossing voor infusie.

Verpakkingsgrootte: 1 flacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Levolige moet na het aanprikken van de rubberdop onmiddellijk (binnen 4 uur) worden gebruikt om bacteriële contaminatie te voorkomen. Tijdens de infusie is bescherming van de oplossing tegen licht niet nodig.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

De oplossing moet visueel geïnspecteerd worden voor gebruik. Alleen een heldere, groengele oplossing vrijwel zonder deeltjes mag gebruikt worden.

Mengen met andere infusievloeistoffen:

Levolige 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.

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

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

Novalie Pharma B.V.
Galileiweg 8
2333 BD Leiden
Nederland

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

RVG 133890

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juni 2026

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST