

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofloxacin Noridem 5 mg/ml oplossing voor infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

100 ml oplossing voor infusie bevat 15,4 mmol (354,2 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere groengele oplossing.

De osmolaliteit van de oplossing voor infusie is ongeveer 300 mOsm/kg.

De pH van de oplossing voor infusie is ongeveer 4,8.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie 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-antrax: profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4).

Voor de hieronder vermelde infecties mag Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties.

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie wordt één- of tweemaal daags toegediend via langzame intraveneuze infusie. 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 5 mg/ml oplossing voor infusie 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 gebruikt.

Dosering

De volgende dosisaanbevelingen kunnen gegeven worden voor Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie:

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

Indicatie	Dagelijks doseringsschema (naargelang de ernst)	Totale behandelingsduur¹ (naargelang de ernst)
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie	500 mg een- of tweemaal per dag	7 - 14 dagen
Acute pyelonefritis	500 mg eenmaal per dag	7 - 10 dagen
Gecompliceerde urinewegsinfecties	500 mg eenmaal per dag	7 - 14 dagen
Chronische bacteriële prostatitis	500 mg eenmaal per dag	28 dagen
Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	500 mg een- of tweemaal per dag	7 - 14 dagen
Inhalatie-antrax	500 mg eenmaal per dag	8 weken

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

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min)

	Doseringsschema		
	250 mg/24 uur	500 mg/24 uur	500 mg/12 uur
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.

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.

Oudere populatie

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 populatie

Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten in de groeifase (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie is uitsluitend bedoeld voor langzame intraveneuze infusie. Deze wordt een- of tweemaal per dag toegediend. De infusietijd moet minstens 30 minuten zijn voor 250 mg of 60 minuten voor 500 mg Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie (zie rubriek 4.4).

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

4.3 Contra-indicaties

Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie mag niet worden gebruikt:

- bij patiënten die overgevoelig zijn voor levofloxacin of voor andere chinolonen en voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- bij patiënten met epilepsie,
- bij patiënten met antecedenten van peesaandoeningen veroorzaakt door de toediening van fluorochinolonen,
- bij kinderen of opgroeiende adolescenten,
- tijdens de zwangerschap,
- tijdens de borstvoedingsperiode.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Risico op resistentie

Methicillineresistente *S. aureus* zijn zeer waarschijnlijk ook co-resistent tegen fluorochinolonen, waaronder levofloxacin. Daarom is levofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of vermoede MRSA-infecties, tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor levofloxacin hebben bevestigd (en de gebruikelijke aanbevolen antibacteriële middelen voor de behandeling van MRSA-infecties ongeschikt worden geacht).

Resistentie tegen fluorochinolonen van *E. coli* – de meest voorkomende ziekteverwekker betrokken bij urineweginfecties – varieert over de hele Europese Unie. Daarom wordt aan voorschrijvers geadviseerd rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *E. coli* tegen fluorochinolonen.

Inhalatie-antrax

Gebruik bij mensen is gebaseerd op gevoeligheidsgegevens voor *in vitro* *Bacillus anthracis* en op dierenexperimentele gegevens, samen met beperkte gegevens bij de mens. De behandelende artsen moeten nationale en/of internationale consensusdocumenten raadplegen over de behandeling van antrax.

Langdurige, tot invaliditeit leidende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige geneesmiddelbijwerkingen 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 stopgezet en moet aan patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven. (zie rubriek 4.8)

Infusietijd

De aanbevolen infusietijd van minstens 30 minuten voor 250 mg of 60 minuten voor 500 mg Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie moet worden geobserveerd. Van ofloxacin is bekend

dat tijdens de infusie tachycardie en een tijdelijke daling van de bloeddruk kunnen optreden. In zeldzame gevallen kan als gevolg van een sterke daling van de bloeddruk een circulatiestilstand optreden. Als een opvallende daling van de bloeddruk optreedt tijdens infusie van levofloxacin, (*l*-isomeer van ofloxacin) moet de infusie onmiddellijk worden gestopt.

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 fluorchinolonen 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 patiënten die dagelijkse doses van 1000 mg levofloxacin krijgen, bij oudere patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten met een transplantatie van solide organen en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden worden vermeden. Bij het eerste teken van tendinitis (d.w.z. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met levofloxacin worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Het/de getroffen ledema(a)t(en) moeten op de juiste manier worden behandeld (bijv. immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt bij tekenen van tendinopathie.

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 moet onmiddellijk worden stopgezet bij het eerste optreden van myoclonus en de juiste behandeling moet worden gestart.

Aandoening door Clostridium difficile

Diarree, vooral als deze ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, tijdens of na de behandeling met levofloxacin (inclusief verschillende weken na de behandeling), kan symptomatisch zijn van een door *Clostridium difficile* veroorzaakte infectie (CDAD). CDAD kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend, waarvan de ernstigste vorm pseudomembraneuze colitis is (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk om rekening te houden met deze diagnose bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na de behandeling met levofloxacin. Als CDAD wordt vermoed of bevestigd, moet levofloxacin onmiddellijk worden stopgezet en de geschikte behandeling zonder uitstel worden gestart. Anti-peristaltische geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd in deze klinische situatie.

Patiënten met aanleg tot convulsies

Chinolonen kunnen de convulsiedrempel verlagen en convulsies ontketenen. Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een anamnese van epilepsie (zie rubriek 4.3) en, zoals met andere chinolonen, moet het met uiterste voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met aanleg tot convulsies of patiënten die gelijktijdig worden behandeld met werkzame bestanddelen die de cerebrale convulsiedrempel verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5). Als convulsies optreden (zie rubriek 4.8) moet de behandeling met levofloxacin worden stopgezet.

Patiënten met G-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met latente of duidelijke afwijkingen in glucose-6-fosfaatdehydrogenaseactiviteit kunnen vatbaar zijn voor hemolytische reacties bij behandeling met chinolone antibiotica. Als levofloxacin toch gebruikt moet worden bij deze patiënten, moet daarom het mogelijke optreden van hemolyse worden opgevolgd.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Aangezien levofloxacin voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosis Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie aangepast worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheidsreacties

Levofloxacin kan ernstige, potentieel fatale overgevoeligheidsreacties veroorzaken (bv. angio-oedeem tot anafylactische shock), soms na de startdosis (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten hun

behandeling onmiddellijk beëindigen en contact opnemen met hun arts of een arts op de spoeddienst, die de geschikte noodmaatregelen zal treffen.

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), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van levofloxacin (zie rubriek 4.8). Tijdens het voorschrijven moet men de patiënt informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd. Als tekenen en symptomen verschijnen die deze reacties suggereren, stop dan onmiddellijk met levofloxacin en overweeg een alternatieve behandeling. Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS, TEN of DRESS, door het gebruik van levofloxacin, dan mag de behandeling met levofloxacin bij deze patiënt nooit opnieuw worden opgestart.

Dysglykemie

Net als met alle chinolonen werd verstoring van de suikerspiegel, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie gemeld, vaker voorkomend bij ouderen, gewoonlijk bij diabetespatiënten met gelijktijdige behandeling met een oraal hypoglykemiërend middel (bv. glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemische coma werden gemeld. Bij diabetespatiënten is zorgvuldige opvolging van het bloedsuikergehalte aanbevolen (zie rubriek 4.8). Behandeling met levofloxacin moet onmiddellijk worden stopgezet als een patiënt een stoornis in de bloedglucose meldt en een alternatieve antibacteriële behandeling zonder fluorochinolonen moet worden overwogen.

Preventie van fotosensibilisatie

Fotosensibilisatie werd gemeld met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Het is raadzaam dat patiënten zich niet onnodig blootstellen aan sterk zonlicht of kunstmatige UV-stralen (bv. zonnelamp, solarium) tijdens de behandeling en nog 48 uur na stopzetting van de behandeling, om fotosensibilisatie te voorkomen.

Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Vanwege de mogelijke stijgingen in stollingstesten (PT/INR) en/of bloeding bij patiënten behandeld met levofloxacin in combinatie met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine), moeten stollingstesten regelmatig worden uitgevoerd wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Psychotische reacties

Psychotische reacties werden gemeld bij patiënten die chinolonen kregen, met inbegrip van levofloxacin. In zeer zeldzame gevallen ontwikkelden deze zich tot suïcidaal denken en gedrag waarbij ze zichzelf in gevaar brengen, soms na slechts één enkele dosis levofloxacin (zie rubriek 4.8). Als deze reacties bij een patiënt optreden, moet levofloxacin onmiddellijk worden stopgezet bij de eerste tekenen of symptomen van deze reacties, en moet aan patiënten geadviseerd worden om contact op te nemen met hun voorschrijver voor advies. Alternatieve niet-fluorochinolone antibacteriële behandeling moet worden overwogen en gepaste maatregelen moeten worden genomen. 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, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt 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 anti-aritmica van klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde stoornis in de elektrolytenbalans (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is, bij deze populaties, voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluorochinolonen, inclusief levofloxacin.

(zie de rubrieken 4.2 Oudere populatie, 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. Aan 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).

Hepatobiliaire aandoeningen

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. Postmarketing ernstige bijwerkingen, waaronder sterfgevallen en de noodzaak tot respiratoire ondersteuning, werden in verband 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

Als het zicht vermindert of enig ander effect op het oog wordt waargenomen, moet onmiddellijk een oogarts worden geraadpleegd (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 onderzoeken 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).

Fluorochinolonen mogen daarom alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiegeschiedenis van een aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten met een reeds bestaand aorta-aneurysma en/of dissectie of hartklepziekte, of in de aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen:

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

Bij plotselinge abdominale, borst- of rugklachten moet aan patiënten worden geadviseerd om onmiddellijk een arts te raadplegen op een afdeling spoedeisende hulp (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen in geval van een acute dyspneu, nieuw begin van hartkloppingen of ontwikkeling van oedeem van de buik of onderste extremiteiten.

Acute pancreatitis

Bij patiënten die levofloxacin gebruiken kan acute pancreatitis worden waargenomen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Patiënten met misselijkheid, malaise, abdominaal ongemak, acute buikpijn of braken moeten onmiddellijk medisch worden geëvalueerd. Als acute pancreatitis wordt vermoed, moet levofloxacin 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 moet stopzetting van de behandeling met levofloxacin worden overwogen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 7,7 mmol (177,1 mg) natrium per dosis van 50 ml en 15,4 mmol (354,2 mg) natrium per dosis van 100 ml, equivalent aan 8,85% en 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

Effect van andere geneesmiddelen op Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie

Theofylline, fenbufen of gelijkaardige niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen

Een klinisch onderzoek toonde geen farmacokinetische interacties tussen levofloxacin en theofylline. De cerebrale convulsiedrempel kan echter wel uitgesproken dalen wanneer chinolonen samen met theofylline, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of andere producten die de convulsiedrempel 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. Maar voor de doses die in het onderzoek werden getest, hebben de statistisch significante verschillen in farmacokinetiek waarschijnlijk geen klinische betekenis.

Voorzichtigheid is geboden als levofloxacinе 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 onderzoeken hebben aangetoond dat de farmacokinetiek van levofloxacinе niet in klinisch relevante mate beïnvloed werd bij gelijktijdige toediening van levofloxacinе en de volgende geneesmiddelen: calciumcarbonaat, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Invloed van Levofloxacinе 5 mg/ml oplossing voor infusie op andere geneesmiddelen.

Ciclosporine

De halfwaardetijd van ciclosporine nam met 33% toe wanneer het samen met levofloxacinе werd toegediend.

Vitamine K-antagonisten

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

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

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

Andere relevante informatie

In een farmacokinetisch interactieonderzoek had levofloxacinе geen invloed op de farmacokinetiek van theofylline (dat een probe-substraat is voor CYP1A2), wat erop wijst dat levofloxacinе geen CYP1A2-remmer is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van levofloxacinе bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). In afwezigheid echter 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 levofloxacinе niet door zwangere vrouwen worden gebruikt (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Levofloxacinе 5 mg/ml oplossing voor infusie is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Er bestaat onvoldoende informatie over de uitscheiding van levofloxacinе 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 levofloxacinе niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

Levofloxacinе 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 Noridem 5 mg/ml oplossing voor infusie heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op 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 onderzoeken die werden uitgevoerd bij meer dan 8.300 patiënten, en van uitgebreide postmarketingervaring.

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	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		Schimmelinfecties waaronder <i>Candida</i> - infectie Resistentie van pathogenen		
Bloed- en lymfestelselaandoening en		Leukopenie Eosinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Beenmergfalen inclusief aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Anafylactische shock ^a Anafylactoïde shock ^a (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Hypoglykemie vooral bij diabetespatiënten Hypoglykemische coma (zie rubriek 4.4)	Hyperglykemie (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen*	Slapeloosheid	Angst Verwarde toestand Zenuwachtigheid	Psychotische reacties (met bijv. hallucinaties, paranoia) Depressie Agitatie Abnormale dromen Nachtmerries Delirium	Psychotische stoornissen met gedrag waarbij de patiënt zichzelf in gevaar brengt, waaronder suïcidale gedachten of suïcidale pogingen (zie rubriek 4.4) Manie
Zenuwstelselaandoeningen*	Hoofdpijn Duizeligheid	Slaperigheid Tremor Dysgeusie	Convulsies (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Paresthesie Geheugen stoornis	Perifere sensorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Perifere sensorische motorische neuropathie (zie rubriek 4.4) Parosmie met inbegrip van anosmie Dyskinesie Extrapiramidale stoornis Ageusie Syncope Goedaardige intracranieële hypertensie Myoclonus
Oogaandoeningen*			Visuele stoornissen zoals wazig zien (zie rubriek 4.4)	Voorbijgaand gezichtsverlies (zie rubriek 4.4) Uveïtis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*		Vertigo	Tinnitus	Gehoerverlies Verminderd gehoor
Hartaandoeningen**			Tachycardie, palpities	Ventriculaire tachycardie, die kan leiden tot hartstilstand Ventriculaire aritmie en torsade de pointes (voornamelijk gemeld bij patiënten met risicofactoren van QT-verlenging), elektrocardiogram QT verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.9)

Bloedvataandoeningen* *	<u>Geldt alleen voor de iv vorm:</u> Flebitis		Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen		Dyspneu		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	Verhoogd hepatisch enzyme (ALT/AST, alkalinefosfatase, GGT)	Verhoogde 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		Huiduitslag Pruritus Urticaria Hyperhidrose	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) 'Fixed drug eruption'	Toxische epidermale necrolyse Syndroom van Stevens-Johnson Erythema multiforme Fotogevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis Hyperpigmentatie van de huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*		Artralgie Myalgie	Peesstoornissen (zie rubrieken 4.3 en 4.4) waaronder tendonitis (bijv. Achillespees) Spierzwakte die van bijzonder belang kan zijn bij	Rabdomyolyse Peesruptuur (bijv. Achillespees) (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Ligamentruptuur Spierruptuur Artritis

			patiënten met myasthenia gravis (zie ook rubriek 4.4)	
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogde creatinine in bloed	Acuut nierfalen (bijv. als gevolg van interstitiële nefritis)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	<i>Geldt alleen voor de iv vorm:</i> Reactie op de infusieplaats (pijn, roodheid)	Asthenie	Pyrexie	Pijn (waaronder rugpijn, borstpijn, pijn in 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.

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

- aanvallen van porfyrie bij patiënten met porfyrie

*Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren) invaliderende en potentieel irreversibele ernstige geneesmiddelbijwerkingen 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 aantasting van het gehoor, het gezichtsvermogen, de smaak en de reuk) zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen in sommige gevallen, ongeacht reeds bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

**Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

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 Overdosis

Volgens toxicologisch onderzoek bij dieren of klinisch farmacologische onderzoeken uitgevoerd met supra-therapeutische doses, zijn de belangrijkste verschijnselen die kunnen worden verwacht na acute overdosering van levofloxacin, symptomen van het centrale zenuwstelsel zoals verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen en convulsieve aanvallen, toename van het QT-interval.

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

In geval van overdosering moet symptomatische behandeling worden gegeven. Ecg-monitoring moet worden uitgevoerd omdat de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval bestaat.

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële chinolonen, fluorochinolonen, ATC-code: J01MA12

Levofloxacin Noridem 5 mg/ml oplossing voor infusie is een synthetisch antibacterieel middel uit de klasse van de fluorochinolonen en is het S-enantiomeer (-) van de racemische actieve stof ofloxacin.

Werkingsmechanisme

Als antibacterieel middel op basis van fluorochinolonen werkt levofloxacin op het DNA-DNA-gyrasecomplex en op het topo-isomerase IV.

PK/PD relatie

De mate van bactericide werking van levofloxacin is afhankelijk van de verhouding van de maximale serumconcentratie ($C_{\max}$) of het gebied onder de curve (AUC) en de minimale remmende concentratie (MIC).

Resistentiemechanisme

De resistentie tegen levofloxacin is verworven door een stapsgewijs proces van mutaties op de targetplaats in beide type II topo-isomerasen, DNA-gyrase en topo-isomerase IV. Andere resistentiemechanismen zoals permeatiebarrières (frequent bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook invloed hebben op de gevoeligheid voor levofloxacin. Er is kruisresistentie tussen levofloxacin en andere fluorochinolonen waargenomen. Gezien het werkingsmechanisme bestaat er in het algemeen geen kruisresistentie tussen levofloxacin en andere klassen van antibacteriële middelen.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

MIC (minimum inhibitory concentration)- interpretatiecriteria voor gevoeligheidstesten zijn vastgesteld door het Europees Comité voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) voor levofloxacin en staan hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

De prevalentie van resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en mettertijd variëren en het is wenselijk informatie op te vragen over de lokale stand van resistentie, vooral bij behandeling van ernstige infectie. Indien nodig moet men de mening van een expert vragen in gevallen waar het plaatselijk optreden van resistentie zodanig 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 methicillin-susceptible

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
Overige
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 methicillin-resistant[#]
Coagulase negative *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

[#] Methicillineresistente *S. aureus* is zeer waarschijnlijk ook co-resistent tegen fluoroquinolonen, 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%.

Voedsel 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 per dag.

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 lichaamswefsels.

Penetratie in de weefsels en in 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 < 5 % uit van de dosis die in de urine wordt uitgescheiden. Levofloxacin is stereochemisch stabiel en ondergaat geen chirale inversie.

Eliminatie

Na orale en intraveneuze toediening van levofloxacin verloopt de eliminatie uit het plasma betrekkelijk traag ($t_{1/2}$: 6 - 8 u). 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 en 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 patiëntengroepen

Proefpersonen met nierinsufficiëntie

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

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie na een 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} [uur]	35	27	9

Oudere proefpersonen

Er bestaan geen grote verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen jonge en oudere proefpersonen, 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 conventionele onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

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

Levofloxacin veroorzaakte geen genmutatie in bacteriële cellen of zoogdiercellen maar leidde wel tot chromosoomafwijkingen in de longcellen van Chinese hamsters *in vitro*. Deze effecten kunnen toegeschreven worden aan inhibitie van topo-isomerase II. Uit de *in vivo* testen (testen op microkernen, uitwisseling van zusterchromatiden, onvoorziene DNA-synthese, dominant letale testen) bleek geen enkel genotoxisch potentieel.

Onderzoeken bij muizen toonden aan dat levofloxacin enkel in zeer hoge doses fototoxische activiteit heeft. Levofloxacin vertoonde geen genotoxisch potentieel in een fotomutageniciteitsstudie en verminderde de tumorontwikkeling in een fotocarcinogeniciteitsonderzoek.

Zoals bij andere fluorochinolonen vertoonde 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

Natriumhydroxide (voor het aanpassen van de pH)

Zoutzuur (voor het aanpassen van de pH)

Water voor injecties

(Na⁺ concentratie: 154 mmol/l).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met heparine of alkalische oplossingen (bv. natriumbicarbonaat). Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve deze die worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na verwijdering van de omverpakking of doos: Onmiddellijk gebruiken nadat de injectieflacons uit de zak of de doos zijn gehaald.

Verdunning is niet nodig vóór toediening.

Voor het verdunde product is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 2 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moeten de oplossingen voor infusie onmiddellijk worden gebruikt eens ze geopend is. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-gebruik'-bewaartermijn en de omstandigheden voor het bewaren onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Overwikkelde injectieflacons: Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Onmiddellijk gebruiken na verwijdering uit de zak (zie rubriek 6.3).

Injectieflacons zonder overwikkeling moeten worden bewaard in de doos ter bescherming tegen licht. Onmiddellijk gebruiken na verwijdering uit de doos (zie rubriek 6.3).

Bescherming tegen licht is niet nodig tijdens de infusie.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Plastic injectieflacons van 100 ml uit polypropyleen, met een gegoten plastic dop, een rubberen pakking (type II) en een trekkring, of een dop met twee poorten, met een rubberen pakking (type II) aan de binnenkant en twee trekringen aan de buitenkant. Elke injectieflacon zit in een gemetalliseerd plastic zakje. Verpakkingen van 10 injectieflacons zijn verkrijgbaar.

Alternatieven

Plastic injectieflacons van 100 ml uit polypropyleen, met een gegoten plastic dop, een rubberen pakking (type II) en een trekkring, of een dop met twee poorten, met een rubberen pakking (type II) aan de binnenkant en twee trekringen aan de buitenkant. De injectieflacons zijn in een doos verpakt. Verpakkingen van 1 of 10 injectieflacons zijn verkrijgbaar.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie moet onmiddellijk na het perforeren van de rubberstop gebruikt worden om bacteriële besmetting te voorkomen. Bescherming tegen licht is niet nodig tijdens de infusie.

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

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Mengen met andere infusievloeistoffen:

Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie is compatibel met de volgende oplossingen voor infusie bij verdunning in een reeks concentraties (0,5-4 mg/ml):

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing.
- 5 % (50 mg/ml) dextrose-injectie.
- 2,5 % (25 mg/ml) dextrose in Ringer-oplossing.

Combinatieoplossingen voor parenterale voeding (aminozuren, koolhydraten, elektrolyten).

Levofloxacin 5 mg/ml oplossing voor infusie mag alleen worden gegeven, of met een van bovengenoemde infusies.

Zie rubriek 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid.

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

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cyprus

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

RVG 134365

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juni 2025

10 DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 15 augustus 2025.