

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Levofloxacin Fresenius Kabi 5 mg/ml oplossing voor infusie.

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

#### **50 ml gevuld in een 100 ml fles/zak:**

Elke ml oplossing voor infusie bevat 5 mg levofloxacin (als levofloxacin hemihydraat).  
50 ml oplossing voor infusie bevat 250 mg levofloxacin als werkzaam bestanddeel.

#### **50 ml gevuld in een 100 ml fles/zak:**

Elke ml oplossing voor infusie bevat 5 mg levofloxacin (als levofloxacin hemihydraat).  
100 ml oplossing voor infusie bevat 500 mg levofloxacin als werkzaam bestanddeel.

Hulpstof(fen) met gekende werking: Het geneesmiddel bevat 3,54 mg natrium per ml  
*Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1*

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie.  
Gele tot groengele oplossing.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Levofloxacin Fresenius Kabi 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 (UWI) (zie rubriek 4.4)•
- Chronische bacteriële prostatitis
- Inhalatie-anthrax: profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4).

Voor de hieronder vermelde infecties mag Levofloxacin Fresenius Kabi 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 de huid en de 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**

Levofloxacin Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi:

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

<b>Indicatie</b>	<b>Dagelijkse dosering (naargelang de Ernst)</b>	<b>Totale behandelingsduur<sup>1</sup> (naargelang de ernst)</b>
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

<sup>1</sup>De 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  $\leq$  50 ml/min)*

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

<sup>1</sup>Na 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 QTinterval').

*Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Levofloxacin Fresenius Kabi oplossing voor infusie is uitsluitend bedoeld voor langzame intraveneuze infusie; deze wordt een- of tweemaal daags toegediend. De infusietijd moet minstens 30 minuten zijn voor 250 mg of 60 minuten voor 500 mg Levofloxacin Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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**

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).

#### **Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie**

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na 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 een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aorta dissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of

- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

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

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

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

### *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).

### *Risico's van resistentie*

Methicilline-resistente *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.

### *Infusietijd*

De aanbevolen infusietijd van minstens 30 minuten voor 250 mg of 60 minuten voor 500 mg Levofloxacin Fresenius Kabi oplossing voor infusie dient in acht te worden genomen. Bij infusie van ofloxacin is bekend dat tachycardie en een tijdelijke daling van de bloeddruk kunnen optreden. In zeldzame gevallen kan deze sterke bloeddrukdaling leiden tot een

circulaire collaps. Als de bloeddruk sterk daalt tijdens een infusie van levofloxacin (l-isomeer van ofloxacin), moet de infusie meteen worden stopgezet.

#### *Natriumgehalte*

Dit geneesmiddel bevat 177 mg natrium per 50 ml, gelijk aan 8,85% van de, door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen, maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### *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.

#### *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 fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij patiënten die dagelijkse doses van 1000 mg levofloxacin krijgen, bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden.

Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden.

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

#### *Door Clostridium difficile veroorzaakte infecties*

Indien er tijdens of na de behandeling met levofloxacin (inclusief enkele weken na de behandeling) diarree optreedt, in het bijzonder als deze ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, kan dit een symptoom zijn van een door *Clostridium difficile* veroorzaakte infectie (CDAD: *Clostridium difficile* associated disease). De ernst van CDAD kan variëren van licht tot levensbedreigend; de ernstigste vorm ervan is pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8). Het is bijgevolg belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree ontwikkelen tijdens of na een behandeling met levofloxacin. Als CDAD wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met levofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet onverwijld een geschikte behandeling worden ingesteld. Middelen die de peristaltiek remmen zijn in deze klinische situatie gecontra-indiceerd.

#### *Patiënten met aanleg tot convulsies*

Chinolonen kunnen de convulsiedrempel verlagen en convulsies uitlokken. Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis 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 G-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie*

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

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Aangezien levofloxacin hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosering Levofloxacin Fresenius Kabi oplossing voor infusie 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 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.

#### *Dysglykemie*

Zoals voor alle chinolonen werden stoornissen in bloedglucose, waaronder hypoglykemie en hyperglykemie, gemeld, vaker voorkomend 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). Behandeling met Levofloxacin Fresenius Kabi 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 hoogtezon, 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 demogelijke toename van 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 zich bij een patiënt ontwikkelen, dient levofloxacin 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 ingenomen te worden. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van levofloxacin bij psychotische patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte

### *Verlenging van het QT-interval*

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

- Congenitaal lang QT-interval
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde verstoorde elektrolytenbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is, in deze populaties, voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluoroquinolonen, inclusief levofloxacin (Zie rubriek 4.2 'Ouderen', rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).

### *Perifere neuropathie*

Bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen 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*

Gezvalen van levernecrose tot fataal leverfalen werden met levofloxacin gerapporteerd, en dit vooral bij patiënten met een 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*

Fluoroquinolonen, 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 fluoroquinolonen 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 nietgevoelige 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 valspositieve 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.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Invloed van andere geneesmiddelen op Levofloxacin Fresenius Kabi

#### *Theofylline, fenbufen of gelijkaardige niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen.*

Een klinische studie 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 in aanwezigheid van fenbufen waren ongeveer 13% hoger dan bij toediening van levofloxacin alleen.

#### *Probenecide en cimetidine*

Probenecide en cimetidine hebben een statistisch significant effect op de eliminatie van levofloxacin. Cimetidine en probenecide verlaagden 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 de studie werden getest, hebben de statistisch significante verschillen in farmacokinetiek waarschijnlijk geen klinische betekenis.

Voorzichtigheid is geboden wanneer levofloxacin gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de renale tubulaire secretie beïnvloeden, zoals probenecide en cimetidine, en dit 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 Levofloxacin Fresenius Kabi op andere geneesmiddelen.

#### *Ciclosporine*

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

#### *Vitamine K antagonisten*

Bij patiënten die behandeld werden met levofloxacin in combinatie met een vitamine K antagonist (bijv. warfarine) werden verhoogde coagulatiewaarden (PT/INR) en/of bloedingen gemeld, die ernstig kunnen zijn. De coagulatie testen moeten derhalve gecontroleerd worden 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 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 Fresenius Kabi 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**

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.

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	Pantocytopenie Agranulocytose Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Anafylactische shock <sup>a</sup> Anafylactoïde shock <sup>a</sup> (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Hypoglykemie in het bijzonder bij diabetespatiënten, hypoglykemisch 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)
Zenuwstelselaandoeningen*	Hoofdpijn Duizeligheid	Slaperigheid Tremor Dysgeusie	Convulsies (zie rubrieken 4.3 en 4.4) Paresthesiën, 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
Oogaandoeningen*			Gezichtsstroonissen zoals wazig zicht (zie rubriek 4.4)	Tijdelijk gezichtsverlies (zie rubriek 4.4)
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 electrocardiogram (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen* *	<u>Alleen van toepassingen op de i.v. vorm:</u> Flebitis		Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en Mediastinum-aandoeningen		Dyspneu		Bronchospasme Allergische pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen	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 (DRESS) (zie rubriek 4.4), fixed-drug eruption	Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnsonsyndroom Erythema multiforme Fotosensibiliteitsreactie (zie rubriek 4.4) Leukocytoclastische vasculitis Stomatitis
Skeletspierstelsel- en Bindweefsel-aandoening en*		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*	<i>Alleen van toepassing op de i.v. vorm:</i> 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, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

Andere bijwerkingen die in verband werden gebracht met de toediening van fluorochinolonen, 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](http://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 overdosering met Levofloxacin Kabi oplossing voor infusie te verwachten: symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen en convulsieve aanvallen, en verlenging van de QT-interval.

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

In geval van overdosering dient symptomatische behandeling te worden gestart. Controle van het ECG moet worden ingesteld, aangezien het QT-interval mogelijk verlengd is. Hemodialyse, inclusief peritoneale dialyse en CAPD, is niet effectief om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Een specifiek antidotum bestaat niet.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen van de groep chinolonen, fluorochinolonen

ATC-code: J01MA12

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

### Werkingsmechanisme

Als antibacterieel middel van het type fluorochinolonen werkt levofloxacin in op het 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<sub>max</sub>) 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

De door de EUCAST aanbevolen MIC-breekpunten voor levofloxacin, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen gevoelige organismen, organismen met intermediaire gevoeligheid en resistente organismen, worden weergegeven in de onderstaande tabel voor MIC-testen (mg/l).

EUCAST klinische MIC-breekpunten voor levofloxacin (version 10.0, 2020-01-01):

<b>Pathoog</b>	<b>Gevoelig</b>	<b>Resistent</b>
<i>Enterobacteriales</i>	0,5 mg/L	>1 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>		
<i>S.aureus</i>	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
Coagulase-negatieve staphylococci	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
<i>S.pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤0,001 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤0,001 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> <sup>3</sup>	≤0,06 mg/L	>0,06 mg/L
<i>M.catarrhalis</i>	≤0,125 mg/L	>0,125 mg/L
<i>H.pylori</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>A.sanguinicola and urinae</i> <sup>1</sup> (enkel ongecompliceerde UTI)	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>K.kingae</i>	≤0,125 mg/L	>0,125 mg/L
Niet-speciesgerelateerde breekpunten <sup>4</sup>	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
<sup>1</sup> Gevoeligheid kan worden afgeleid uit de gevoeligheid voor ciprofloxacin.		

De prevalentie van resistentie kan voor gegeven species geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient men een deskundige te raadplegen, wanneer de lokale prevalentie van resistentie van dien aard is dat het gebruik van dit middel voor tenminste een aantal types van infecties in vraag moet worden gesteld.

**Gewoonlijk gevoelige species**

**Aërobe Gram-positieve bacteriën**

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* methicilline-gevoelig

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococci*, groep C en G

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

**Aërobe Gram-negatieve bacteriën**

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus para-influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri* **Anaërobe bacteriën**

*Peptostreptococcus*

**Overige**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

***Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn***

**Aërobe Gram-positieve bacteriën**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* methicilline-gevoelig\*

*Coagulase-negatieve Staphylococcus spp*

**Aërobe Gram-negatieve bacteriën**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter agglomerans*

*Enterobacter cloacae* \*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

**Anaërobe bacteriën**

*Bacteroides fragilis*

**Inherent resistente stammen**

**Aerobe grampositieve bacteriën**

*Enterococcus faecium*

°Methicilline-resistente *S. aureus* vertoont zeer waarschijnlijk co-resistentie tegen fluoroquinolonen, waaronder levofloxacin.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening wordt levofloxacin snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt bereikt in 1 uur. 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 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 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 zeer weinig gemetaboliseerd. Zijn metabolieten zijn demethyllevofloxacin 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 voornamelijk 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 beide toedieningswegen onderling kunnen worden verwisseld.

#### 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 en stijgt de eliminatiehalfwaardetijd zoals in de onderstaande tabel wordt getoond :

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 500mg

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

##### *Ouderen*

Er bestaat geen groot verschil in de kinetiek van levofloxacin tussen jongeren en ouderen, met uitzondering van de verschillen die te maken hebben met de creatinineklaring.

##### *Verschillen tussen de geslachten*

Een differentiële analyse bij mannen en vrouwen wees op geringe tot zelfs marginale verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen beide geslachten. Er zijn geen aanwijzingen dat deze verschillen in geslacht klinisch relevant 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 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 fluorochinolonen heeft levofloxacin een effect op het kraakbeen (vorming van blaren en holtes) bij ratten en honden. Deze effecten waren meer uitgesproken bij jonge dieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride,  
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)  
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)  
Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Levofloxacin Fresenius Kabi oplossing voor infusie mag niet worden gemengd met heparine of alkalische oplossingen (bijv. natriumwaterstofcarbonaat).

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### **Oplossing voor infusie verpakt voor verkoop:**

**KabiPac flessen 50 ml en 100 ml:** 3 jaar

**freeflex® zakken 50 ml:** 18 maanden

**freeflex® zakken 100 ml:** 2 jaar

#### **Verdunde oplossing:**

Verdunning is niet noodzakelijk alvorens toediening.

Voor het verdunde product werd een chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

**Na de eerste opening:**

Vanuit microbiologisch oogpunt, dient het product onmiddellijk te worden gebruikt (binnen de 3 uur). Als het niet meteen (binnen de 3 uur) wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden alvorens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker tenzij de reconstitutie/verdunding in gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden plaatsvond.

Tijdens infusie is bescherming voor licht niet noodzakelijk.

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

**KabiPac flessen:**

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.  
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

**freeflex® zakken**

Bewaren beneden 25°C.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.  
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het verdunde product, zie rubriek 6.3.

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

50 ml gevuld in een 100 ml fles: Verpakking in polyethyleen met lage dichtheid (Kabipac) van 100 ml, afgesloten met een dop die een rubberen schijf bevat.

Verpakkingsgrootten: 1, 10, 20 en 25 flessen

50 ml gevuld in een zak van 100 ml: 100 ml polyolefine Freeflex zak

Verpakkingsgrootte: 10 en 20 zakken

100 ml gevuld in een 100 ml fles: Verpakking in polyethyleen met lage dichtheid (Kabipac) van 100 ml, afgesloten met een dop die een rubberen schijf bevat.

Verpakkingsgrootten: 1, 10, 20 en 25 flessen

100 ml gevuld in een zak van 100 ml: 100 ml polyolefine Freeflex zak

Verpakkingsgrootte: 10 en 20 zakken

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

**Mengen met andere oplossingen voor infusie:**

Levofloxacin Fresenius Kabi oplossing voor infusie is verenigbaar met de volgende oplossingen voor infusie:

- Glucose 50 mg/ml (5%).
- Glucose in Ringer oplossing 25 mg/ml (2,5%).
- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%).
- Aminozuuroplossing

Zie rubriek 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid.

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

Fresenius Kabi Nederland BV  
Amersfoortseweg 10E  
3712 BC Huis ter Heide  
Nederland

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

RVG 102216

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juni 2009  
Datum laatste hernieuwing van de vergunning: 30 januari 2014

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 1 september 2023