

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levonic 5 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

100 ml infuusionestettä sisältää 500 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 100 ml infuusionestettä sisältää 15 mmol (354 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vihertävänkeltainen liuos, jossa ei ole hiukkasia.

pH: 4,5–5,5; osmolaliteetti: 260–320 mOsm/kg H₂O.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Levonic -infuusioneste on tarkoitettu aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Avohoitokeuhkokuume
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot

Levonic -valmistetta voidaan käyttää edellä mainittujen infektioiden hoitoon vain, jos hoidon aloitukseen näissä infektioissa yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetään epäasianmukaisena.

- Akuutti pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4)
- Krooninen bakteeriprostatitiitti
- Inhalaatiopernarutto: altistuksen jälkeinen estohoito ja infektion kuratiivinen hoito (ks. kohta 4.4).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2. Annostus ja antotapa

Levonic -infuusioneste annetaan hitaana infuusiona laskimoon kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annostus riippuu infektion tyypistä ja vaikeusasteesta ja oletetun taudinaiheuttajan herkkyudesta. Potilaan voinnin mukaan alkuvaiheessa laskimoon annettavasta Levonic -hoidosta voidaan siirtyä asianmukaiseen peroraaliseen hoitoon suun kautta otettavan lääkkeen valmisteyhteenvetön mukaisesti. Parenteraaliset ja peroraaliset valmisteet ovat bioekvivalentteja, joten annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostus

Levonic -infuusionesteen käytöstä voidaan antaa seuraavat annossuositukset:

Annostus potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min)

Käyttöaihe	Vuorokausiannostus (vaikeusasteen mukaan)	Hoidon kokonaiskesto¹ (vaikeusasteen mukaan)
Avohoitokeuhkokuume	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vrk
Akuutti pyelonefriitti	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vrk
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg kerran vuorokaudessa	7–14 vrk
Krooninen bakteeriprostatiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	28 vrk
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vrk
Inhalaatiopernarutto	500 mg kerran vuorokaudessa	8 vkoa

¹Hoidon kestoon sisältyy sekä laskimoon annettava että peroraalinen hoito. Laskimoon annettavasta hoidosta peroraaliseen hoitoon siirtymiseen kuluva aika riippuu kliinisestä tilanteesta, mutta on yleensä 2–4 vrk.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min)

	Annostus		
	250 mg / 24 h*	500 mg / 24 h	500 mg / 12 h
Kreatiniinipuhdistuma	<i>aloitusannos:</i> 250 mg	<i>aloitusannos:</i> 500 mg	<i>aloitusannos:</i> 500 mg
50–20 ml/min	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg / 24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 250 mg / 24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 250 mg / 12 h
19–10 ml/min	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg / 48 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg / 24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg / 12 h
<10 ml/min (myös hemodialyysi- ja CAPD-hoitoa saavat potilaat) ¹	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg / 48 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg / 24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg / 24 h

¹Hemodialyysin tai CAPD-dialyysin jälkeen ei tarvitse antaa ylimääräistä annosta.

* Lääkevalmisteen muut voimakkuudet voivat olla sopivampia annostelulla 250 mg / 24 h.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, sillä levofloksasiini ei metaboloitu maksassa oleellisessa määrin, vaan eliminoituu lähinnä munuaisten kautta.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, ellei munuaistoiminta sitä vaadi (ks. kohta 4.4, ”Tendiniitti ja jännerepeämä” ja ”QT-ajan piteneminen”).

Pediatriset potilaat

Levonic -valmisteen käyttö on vasta-aiheista lasten ja kasvavien nuorten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Levonic -infuusioneste annetaan aina hitaana infuusiona laskimoon, joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Infuusion keston on oltava vähintään 60 minuuttia (500 mg:n annos Levonic -infuusionestettä) (ks. kohta 4.4).

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2, ja yhteensopivuus muiden infuusionesteiden kanssa, ks. kohta 6.6.

4.3. Vasta-aiheet

Levofloksasiini-infuusionestettä eivät saa käyttää:

- potilaat, jotka ovat yliherkkiä levofloksasiinille, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- epileptikot
- potilaat, joilla on anamneesissa fluorokinolonihoitoon liittyviä jännevaivoja
- lapset eivätkä kasvavat nuoret
- raskaana olevat
- imettävät naiset.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levofloksasiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joille on aikaisemmin tullut vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävistä valmisteista (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoito levofloksasiinilla voidaan aloittaa vain silloin, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole ja huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

Resistenssiriskit

Metisilliinille resistentit *S. aureus*-mikrobit ovat hyvin todennäköisesti resistenttejä myös fluorokinoloneille, kuten levofloksasiinille. Näin ollen levofloksasiinia ei suositella käytettäväksi vahvistetun tai epäillyn MRSA-infektion hoitoon, ellei mikrobin levofloksasiiniherkkyyttä ole vahvistettu laboratoriotutkimuksella (ja ellei MRSA-infektioiden hoitoon yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetä epäasianmukaisena).

Yleisimpien virtsatieinfektioita aiheuttavien *E. coli* -mikrobien fluorokinoloniresistenssi vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkettä

määrättäessä on otettava huomioon *E. coli* -mikrobien paikallinen fluorokinoloni-resistenssitilanne.

Inhalaatiopernarutto: Käyttö ihmisillä perustuu *Bacillus anthracis* -mikrobien herkkyyttä koskeviin *in vitro* -tietoihin, eläinkoetuloksiin ja rajallisiin ihmisiä koskeviin tietoihin. Hoitavan lääkärin on otettava huomioon pernaruuton hoitoa koskevat kansalliset ja/tai kansainväliset konsensuslausumat.

Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Levofloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

Infuusion kesto

Levonic -infuusion suositeltu kesto on vähintään 60 minuuttia (500 mg:n Levonic -annos). Tätä suositusta on noudatettava. On tiedossa, että ofloksasiini-infuusion aikana voi esiintyä takykardiaa ja väliaikaista verenpaineen alenemista. Harvinaisissa tapauksissa verenpaineen merkittävä aleneminen voi johtaa verenkierron romahtamiseen. Jos verenpaine alenee epäilyttävästi levofloksasiini-infuusion aikana (ofloksasiinin L-isomeeri), infuusion anto on keskeytettävä heti.

Tendiniitti ja jännerepeämä

Tendiniittiä ja jännerepeämiä (koskee useimmiten akillesjännettä), jotka voivat joskus olla molemminpuolisia, voi ilmaantua 48 tunnin kuluessa kinoloni- ja fluorokinolonihoiton aloittamisesta. Niitä on ilmoitettu myös useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Tendiniitin ja jännerepeämän riski on tavallista suurempi iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, elinsiirtopotilailla, 1 000 mg vuorokausiannoksia käyttävillä potilailla ja samanaikaisesti kortikosteroideja käyttävillä potilailla. Siksi kortikosteroidien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Ensimmäisten tendiniitin merkkien ilmaantuessa (esim. kivulias turvotus, tulehdus) levofloksasiinihoito on lopetettava ja vaihtoehtoista hoitoa harkittava. Kyseistä raajaa/raajoja on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei saa käyttää, jos tendinopatian merkkejä ilmaantuu.

Myoklonus

Myoklonustapauksia on raportoitu levofloksasiinia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Myoklonusriski kasvaa vanhemmilla potilailla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jos levofloksasiiniannosta ei muuteta kreatiniinipuhdistuman mukaisesti. Levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi myoklonuksen ensimmäisen ilmenemisen yhteydessä, ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Clostridium difficile -tauti

Levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen (myös useita viikkoja hoidon jälkeen) esiintyvä ripuli voi olla *Clostridium difficile* -taudin (CDAD) oire, etenkin, jos ripuli on vaikeaa, pitkäaikaista ja/tai veristä. *C. difficile* -taudin vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Vaikein muoto on pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8). Tästä syystä kyseisen taudin mahdollisuus on otettava

huomioon, jos potilaalle kehittyy vakava ripuli levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos *C. difficile* -tautia epäillään tai se todetaan, levofloksasiinin käyttö on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava viipymättä. Antiperistalttiset lääkkeet ovat tässä kliinisessä tilanteessa vasta-aiheisia.

Potilaat, joilla kouristuskohtauksien riski on suurentunut

Kinolonit voivat alentaa kouristuskynnystä ja laukaista kouristuskohtauksia. Levofloksasiini on vasta-aiheinen, jos potilaalla on anamneesissa epilepsiaa (ks. kohta 4.3). Kuten muidenkin kinolonien kohdalla, sen käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta, jos kouristuskohtauksien riski on suurentunut tai potilas käyttää samanaikaisesti kouristuskynnystä alentavaa lääkeainetta kuten teofylliiniä (ks. kohta 4.5). Jos potilas saa kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8), levofloksasiinihoito on lopetettava.

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Jos potilaalla on latentti tai manifesti glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasitoiminnan poikkeavuus, alttius hemolyyttisille reaktioille voi olla tavallista suurempi kinoloniantibioottihoidon aikana. Jos siis levofloksasiinia on käytettävä näillä potilailla, heitä on seurattava hemolyyysin varalta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Levofloksasiini erittyy lähinnä munuaisteitse, joten Levonic -annosta on muutettava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyysoireet

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia yliherkkyysoireitä (esim. angioedeema tai anafylaktinen sokki), joskus jo aloitusannoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällöin potilaan on lopetettava hoito välittömästi ja otettava yhteyttä lääkäriin tai päivystykseen, jotta asianmukaiset päivystysluonteiset toimenpiteet voidaan aloittaa.

Vaikeat ihon lääke-reaktiot

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihon lääke-reaktioita, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka tunnetaan myös nimellä Lyellin oireyhtymä), Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). Nämä reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Lääkkeen määräämishetkellä potilaille on kerrottava vaikeiden lääke-reaktioiden merkeistä ja oireista, ja niitä seurattava tarkoin. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, levofloksasiinin käyttö on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Jos potilaalle on kehittynyt vaikea reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai DRESS-oireyhtymä levofloksasiinin käytön yhteydessä, levofloksasiinihoitoa ei enää saa aloittaa kyseiselle potilaalle uudelleen.

Verensokeritasapainon häiriöt

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, verensokeritasapainon häiriöitä (sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa) on ilmoitettu. Näitä on esiintynyt useammin iäkkäillä potilailla, ja yleensä kyseessä on ollut diabetespotilas, joka on käyttänyt samanaikaisesti jotakin suun kautta otettavaa diabeteslääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Myös hypoglykeemistä koomaa on ilmoitettu. Diabetespotilaiden veren glukoosipitoisuuksien huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.8). Levonic -hoito on lopetettava välittömästi, jos potilas ilmoittaa verensokeritasapainon häiriöistä, ja vaihtoehtoista, muuta kuin fluorokinoloneja sisältävää bakteerilääkehoitoa on harkittava.

Valolle herkistymisen ehkäisy

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu valolle herkistymistä (ks. kohta 4.8). Sen ehkäisemiseksi on suositeltavaa välttää tarpeetonta altistusta voimakkaalle auringonvalolle tai keinotekoiselle UV-säteilylle (esim. aurinkolamppu, solarium) hoidon aikana ja 48 tunnin ajan hoidon päätyttyä.

K-vitamiiniantagonistihoido

Jos potilas käyttää samanaikaisesti levofloksasiinia ja K-vitamiiniantagonistia kuten varfariinia, koagulaatioarvojen (PT/INR) suurenemista ja/tai verenvuotoja saattaa esiintyä. Koagulaatioarvoja on seurattava, jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Psykoottiset reaktiot

Kinoloneja (mm. levofloksasiinia) käyttäneillä potilailla on ilmoitettu psykoottisia reaktioita. Hyvin harvinaisissa tapauksissa ne ovat edenneet itsemurha-ajatuksiksi ja itseä vaarantavaksi käyttäytymiseksi, joskus jo yhden levofloksasiiniannoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy kyseisiä reaktioita, levofloksasiinihoito on lopetettava ja asianmukaiset toimenpiteet aloitettava. Varovaisuutta on noudatettava, jos levofloksasiinihoitoa annetaan psykoottiselle potilaalle tai jos potilaalla on anamneesissa psyyken sairauksia.

QT-ajan piteneminen

Fluorokinolonien kuten levofloksasiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla tiedetään olevan QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä, esim. jokin seuraavista:

- synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä
- samanaikaisesti käytössä tunnetusti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet)
- korjaamaton elektrolyyttitasapainon häiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- sydäntauti (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

Iäkkäät potilaat ja naiset voivat olla herkempiä QT-aikaa pidentäville lääkkeille. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava fluorokinolonien kuten levofloksasiinin käytössä näille potilaille.

(Ks. kohdat 4.2 *Iäkkäät potilaat*, 4.5, 4.8 ja 4.9.)

Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta. Levofloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

Maksa ja sappi

Levofloksasiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu maksanekroosia ja jopa kuolemaan johtanutta maksan vajaa-toimintaa, lähinnä potilailla, joilla on vaikea perussairaus kuten sepsis (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heillä on maksasairauden oireita tai löydöksiä kuten ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan arkuutta.

Myasthenia graviksen paheneminen

Fluorokinolonit kuten levofloksasiini salpaavat hermo-lihasliitosta ja voivat pahentaa lihasheikkoutta myasthenia gravista sairastavilla potilailla. Markkinoille

tulon jälkeen fluorokinolonien käyttöön myasthenia gravista sairastavilla potilailla on liittynyt vakavia haittavaikutuksia, kuten kuolemantapauksia ja ventilaatiotuen tarvetta. Levofloksasiinin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on anamneesissa myasthenia gravis.

Näköhäiriöt

Jos näkökyky heikkenee tai silmissä tuntuu muuta vaikutusta, on otettava välittömästi yhteys silmälääkäriin (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Superinfektiot

Levofloksasiinin käyttö etenkin pitkäaikaisesti voi aiheuttaa ei-herkkien mikrobin liikakasvua. Jos hoidon aikana kehittyy superinfektio, asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä.

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

Virtsan opiaattitestit saattavat tuottaa väärän positiivisen tuloksen, jos potilas saa levofloksasiinihoitoa. Opiaattitestin positiivinen tulos on ehkä varmistettava spesifisemmällä menetelmällä.

Levofloksasiini voi estää *Mycobacterium tuberculosis* -mikrobin kasvua ja tuottaa siten väärän negatiivisen tuloksen bakteriologisissa tuberkuloositutkimuksissa.

Akuutti haimatulehdus

Levofloksasiinia käyttävillä potilailla saattaa ilmetä akuuttia haimatulehdusta. Potilaille on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista. Jos potilaalla on pahoinvointia, yleistä sairauden tunnetta, vatsavaivoja, akuuttia vatsakipua tai oksentelua, hänelle on tehtävä viivyttämättä lääketieteellinen arviointi. Jos epäillään akuuttia haimatulehdusta, levofloksasiinihoito on keskeytettävä. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi vahvistetaan, levofloksasiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa haimatulehdus (ks. kohta 4.8).

Veren häiriöt

Luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien leukopenia, neutropenia, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, aplastinen anemia tai agranulosytoosi, voi kehittyä levofloksasiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Jos epäillään jotakin näistä verisairauksista, veriarvoja on seurattava. Epänormaaleissa tuloksissa on harkittava levofloksasiinihoidon keskeyttämistä.

Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin iäkkäillä potilailla suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänlappiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssiä (katso kohta 4.8).

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänlappäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänlappäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aortan aneurysman tai dissekaation että sydänlappävuotoa/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti) tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänlappävuodon/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroideilla.

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

Natriumpitoisuus

Tämä lääke sisältää 15 mmol (354 mg) natriumia 100 ml:aa kohden, mikä on 17,7 % Maailman terveysjärjestön suosittelemasta natriumin 2 g:n enimmäisvuorokausiannoksesta aikuisille.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Levonican

Teofylliini, fenbufeeni ja muut NSAID-lääkkeet

Kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levofloksasiinin ja teofylliinin välillä. Kouristuskynnys saattaa kuitenkin madaltua huomattavasti, jos kinoloneja käytetään yhdessä teofylliinin, NSAID-lääkkeiden tai muiden kouristuskynnystä madaltavien aineiden kanssa.

Kun levofloksasiinia käytettiin yhdessä fenbufeenin kanssa, levofloksasiinipitoisuudet olivat noin 13 % suuremmat kuin levofloksasiinia ainoana lääkkeenä käytettäessä.

Probenesidi ja simetidiini

Probenesidillä ja simetidiinillä on tilastollisesti merkitsevä vaikutus levofloksasiinin eliminaatioon. Simetidiini pienensi levofloksasiinin munuaispuhdistumaa 24 % ja probenesidi 34 %. Tämä johtuu siitä, että molemmat lääkkeet voivat estää levofloksasiinin erittymistä munuaistubulusten kautta. On kuitenkin todennäköistä, että nämä tutkimuksessa testatuilla annoksilla todetut tilastollisesti merkitsevät kinetiikan muutokset eivät ole kliinisesti relevantteja. Varovaisuutta on noudatettava, jos levofloksasiinia käytetään yhdessä munuaistubulusten kautta tapahtuvaan erittymiseen vaikuttavien lääkkeiden (esim. probenesidin tai simetidiinin) kanssa. Tämä koskee etenkin munuaisten vajaatoimintapotilaita.

Muuta oleellista tietoa

Kliinisen farmakologian tutkimukset osoittivat, että seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti oleellisessa määrin levofloksasiinin farmakokinetiikkaan: kalsiumkarbonaatti, digoksiini, glibenklamidi, ranitidiini.

Levonicin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Siklosporiini

Siklosporiinin puoliintumisaika piteni 33 %, kun se otettiin samanaikaisesti levofloksasiinin kanssa.

K-vitamiiniantagonistit

Levofloksasiinia yhdessä K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariinin) kanssa käyttäneillä potilailla on ilmoitettu koagulaatioarvojen (PT/INR) suurenemista ja/tai verenvuotoa, joka voi olla vaikeaa. Näin ollen koagulaatioarvoja on seurattava, jos potilas saa K-vitamiiniantagonistihoidoa (ks. kohta 4.4).

Tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Levofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää lääkettä, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet) (ks. kohta 4.4, QT-ajan piteneminen).

Muuta oleellista tietoa

Levofloksasiini ei vaikuttanut teofylliinin (CYP1A2:n testisubstraatti) farmakokinetiikkaan farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa. Tämä osoittaa, että levofloksasiini ei estä CYP1A2:n toimintaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levofloksasiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Levofloksasiinia ei saa kuitenkaan antaa raskaana oleville, sillä ihmistä koskevia tietoja ei ole ja kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että fluorokinolonit voivat vaurioittaa kasvavan elimistön kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Levonic on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana. Ei ole riittävästi tietoa levofloksasiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta muut fluorokinolonit erittyvät rintamaitoon. Levofloksasiinia ei saa antaa imettäville naisille, sillä ihmistä koskevia tietoja ei ole ja kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että fluorokinolonit voivat vaurioittaa kasvavan elimistön kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Levofloksasiini ei heikentänyt rotan hedelmällisyyttä eikä vaikuttanut sen lisääntymiseen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jotkin haittavaikutukset (esim. huimaus/kiertohuimaus, uneliaisuus, näköhäiriöt) saattavat heikentää reaktio- ja keskittymiskykyä ja aiheuttaa siten vaaraa tilanteissa, joissa näillä kyvyillä on suuri merkitys (esim. autolla ajaminen tai koneiden käyttö).

4.8. Haittavaikutukset

Seuraavat tiedot perustuvat yli 8 300 potilaan klinisiin tutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeiseen laajaan kokemukseen.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja esiintyvyyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$);

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$);

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		Sieni- infektio, mm. Candida- infektio Patogeenien resistenssi		
Veri ja imukudos		Leukopenia Eosinofilia	Trombositopenia Neutropenia	Luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)	Anafylaktinen sokki ^a Anafylaktoidi sokki ^a (ks. kohta 4.4)
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epäasianmukai- sen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalutto- muus	Hypoglykemia etenkin diabeetikoilla (ks. kohta 4.4)	Hyperglykemia Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)

Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus	Ahdistuneisuus Sekavuus Hermostuneisuus	Psykoottiset reaktiot (joihin voi liittyä aistiharhoja ja vainoharhoja) Masennus Kiihtyneisyys Poikkeavat unet Painajaiset	Psykoottiset häiriöt, joihin liittyy itsensä vaarantamista, mm. itsemurha-ajatuksia tai -yrityksiä (ks. kohta 4.4) Mania
Hermosto*	Päänsärky Huimaus	Uneliaisuus Vapina Makuaistin muutokset	Kouristuskohtaukset (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Parestesiat	Perifeerinen sensorinen neuropatia (ks. kohta 4.4) Perifeerinen sensomotorinen neuropatia (ks. kohta 4.4) Parosmia, myös anosmia Dyskinesia Ekstrapyramidaalinen äiriö Ageusia Pyörtyminen Idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio Myoklonus
Silmät*			Näköhäiriöt, kuten näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä näönmenetys (ks. kohta 4.4)
Kuulo- ja tasapainoelin*		Kiertohuimaus	Tinnitus	Kuulon heikkeneminen Kuulohäiriöt
Sydän**			Takykardia Sydämentykytys	Kammiotakykardia, joka voi johtaa sydänpysähdykseen Kammioperäiset rytmihäiriöt ja kääntyvien kärkien takykardia (ilmoitettu lähinnä potilailla, joilla on QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä), QT-ajan pidentymisen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)

Verisuonisto**	<i>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuo- toa</i> : Laskimotulehdus		Alhainen verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus		Bronkospasmi Allerginen pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi	Vatsakipu Dyspepsia Ilmavaivat Ummetus		Verinen ripuli, joka voi hyvin harvinaisissa tapauksissa viitata enterokoliittiin, kuten pseudomembranoottiseen koliittiin (ks. kohta 4.4) Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen (ALAT/ASAT, AFOS, GGT) suureneminen	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen		Ikterus ja vaikeat maksavauriot, myös fataali akuutti maksan vajaatoiminta, lähinnä potilailla, joilla oli vaikea perussairaus (ks. kohta 4.4) Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudosa^b		Ihottuma Kutina Nokkosihottoma Voimakas hikoilu	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), Toistopunoitus	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Valoyliherkkyysreaktio (ks. kohta 4.4) Leukosytoklastinen vaskuliitti Suutulehdus Ihon hyperpigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelkipu Lihaskipu	Jännevaivat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), kuten tendiniitti (esim. akillesjän-teessä) Lihashyökkäys, jolla voi olla	Rabdomyolyyysi Jännerepeämä (esim. akillesjän-teessä) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Nivelsiteen repeämä Lihastrepeämä

			suuri merkitys myasthenia gravis -potilaille (ks. kohta 4.4)	Niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaalinen nefriitti vuoksi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat [*]	<i>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa</i> : Infuusiokohdan reaktiot (kipu, punoitus)	Voimattomuus	Kuume	Kipu (mm. selkä-, rinta- ja raajakipu)

^a Anafylaktisia ja anafylaktoideja reaktioita voi joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

^b Iho- ja limakalvoreaktioita voi joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häiritseviä ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia häirtäviä vaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

** Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.4).

Muita fluorokinolonihoidon yhteydessä esiintyneitä häirtäviä vaikutuksia ovat:

- porfyriakohtaukset porfyriapotilailla.

Epäillyistä häirtäviä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtäviä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtäviä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtäviä vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Eläimillä tehtyjen toksisuustutkimusten ja hoitoannoksia suuremmilla annoksilla tehtyjen kliinisen farmakologian tutkimusten perusteella todennäköisimpiä Levonic -infuusionesteeseen akuutin yliannostuksen jälkeen esiintyviä oireita ovat keskushermosto-oireet kuten sekavuus, huimaus, tajunnan tason aleneminen ja kouristuskohtaukset sekä QT-ajan piteneminen.

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu keskushermostovaikutuksia, kuten sekavuutta, kouristuskohtauksia, myoklonusta, aistiharhoja ja vapinaa.

Yliannostustapauksessa on järjestettävä oireenmukaista hoitoa. EKG-seuranta on tarpeen QT-ajan mahdollisen pitenemisen vuoksi. Levofloksasiinia ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä, peritoneaalidialyysillä eikä CAPD-dialyysillä. Spesifistä vasta-ainetta ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bakteerilääkkeet systeemiseen käyttöön, kinolonibakteerilääkkeet, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA12

Levofloksasiini on fluorokinolonien ryhmään kuuluva synteettinen bakteerilääke ja ofloksasiinin (raseeminen seos) S(-)enantiomeeri.

Vaikutusmekanismi

Levofloksasiini on fluorokinoloneihin kuuluva bakteerilääke, joka vaikuttaa DNA-gyraasikompleksiin ja topoisomeraasi IV-entsyymiin.

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

Levofloksasiinin bakterisidinen vaikutus riippuu seerumin huippupitoisuuden (C_{max}) tai pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän alan (AUC) ja pienimmän bakteeritoimintaa estävän pitoisuuden (MIC) suhteesta.

Resistenssimekanismi

Levofloksasiiniresistenssi muodostuu vaiheittain tyypin II topoisomeraasien, DNA-gyraasin ja topoisomeraasi IV:n sitoutumiskohtaan mutaatioiden kautta. Myös muut resistenssimekanismit, kuten läpäisevyysesteet (yleisiä *Pseudomonas aeruginosa*-bakteereilla) ja ulosvirtausmekanismit voivat vaikuttaa levofloksasiinierkkyyteen.

Levofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä on havaittu ristiresistenssiä. Vaikutusmekanismin vuoksi levofloksasiinin ja muuntyyppisten bakteerilääkkeiden välillä ei yleensä esiinny ristiresistenssiä.

Herkkyytestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle levofloksasiinin, ja ne luetellaan täällä: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Resistenssin esiintyvyys kussakin mikrobilajissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen. Paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä etenkin vaikeita infektioita

hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssitilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyypin kohdalla.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)
Staphylococcus saprophyticus
ryhmien C ja G streptokokit
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Gramnegatiiviset aerobit

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

Anaerobit

Peptostreptococcus

Muut

Chlamydomyxa pneumoniae
Chlamydomyxa psittaci
Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (metisilliinille resistentit)[#]
Staphylococcus spp (koagulaasinegatiiviset)

Gramnegatiiviset aerobit

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

Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Anaerobit
Bacteroides fragilis

Luontaisesti resistentit kannat

Grampositiiviset aerobit
Enterococcus faecium

Metisilliinille resistentit *S. aureus* -mikrobit ovat hyvin todennäköisesti resistenttejä myös fluorokinoloneille, kuten levofloksasiinille.

5.2. Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu levofloksasiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 99–100 %.

Ruoka vaikuttaa vain vähäisessä määrin levofloksasiinin imeytymiseen.

Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 48 tunnissa käytettäessä annostusta 500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

Jakautuminen

Noin 30–40 % levofloksasiinista sitoutuu seerumin proteiineihin.

Levofloksasiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 100 litraa 500 mg kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen, mikä osoittaa levofloksasiinin jakautuvan kudoksiin laajasti.

Jakautuminen kudoksiin ja elimistön nesteisiin:

Levofloksasiinin on osoitettu jakautuvan keuhkoputkien limakalvoille, alveolien nestekalvoille, alveolien makrofageihin, keuhkokudokseen, ihoon (rakkulanesteeseen), eturauhaskudokseen ja virtsaan. Likvoriin levofloksasiini jakautuu kuitenkin huonosti.

Biotransformaatio

Levofloksasiini metaboloituu hyvin vähäisessä määrin desmetyylilevofloksasiiniksi ja levofloksasiini-N-oksidiksi. Nämä virtsaan erittyvät metaboliitit vastaavat alle 5 prosenttia annoksesta. Levofloksasiini on stereokemiallisesti stabiili eikä läpikäy kiraalisen rakenteen inversiota.

Eliminaatio

Suun kautta tai laskimoon annettu levofloksasiini eliminoituu suhteellisen hitaasti plasmasta ($t_{1/2}$: 6–8 h). Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisteitse (> 85 % annetusta annoksesta).

Levofloksasiinin keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma oli 175 +/- 29,2 ml/min 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Perorallisesti ja laskimoon annetun levofloksasiinin farmakokinetiikassa ei ole suuria eroja, mikä viittaa siihen, että perorallinen ja laskimoon tapahtuva antoreitti ovat vaihdettavissa keskenään.

Lineaarisuus

Levofloksasiinin farmakokinetiikka on lineaarinen 50–1 000 mg:n annoksilla.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa levofloksasiinin farmakokinetiikkaan. Munuaistoiminnan heikentyessä munuaisteitse tapahtuva eliminaatio ja munuaispuhdistuma vähenevät ja eliminaation puoliintumisaika pitenee seuraavassa taulukossa kuvattavaan tapaan:

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnassa suun kautta otetun 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen

Cl _{cr} [ml/min]	<20	20–49	50–80
Cl _{cr} [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Iäkkäät potilaat

Levofloksasiinin farmakokinetiikassa ei ole merkitseviä eroja iäkkäiden ja nuorempien henkilöiden välillä kreatiniinipuhdistumaan liittyviä eroja lukuun ottamatta.

Erot sukupuolten välillä

Miesten ja naisten tietojen analysointi erikseen osoitti, että levofloksasiinin farmakokinetiikassa oli pieniä tai marginaalisia pieniä eroja sukupuolten välillä. Sukupuolten välisten erojen mahdollisesta kliinisestä relevanssista ei ole näyttöä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Levofloksasiini ei heikentänyt rotan hedelmällisyyttä eikä vaikuttanut sen lisääntymiseen, ja sen ainoa sikiöihin kohdistuva vaikutus oli maturaation hidastuminen emoon kohdistuvan toksisuuden vuoksi.

Levofloksasiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- eikä nisäkäsoluissa, mutta aiheutti kromosomipoikkeavuuksia kiinanhamsterin keuhkosoluissa *in vitro*. Vaikutukset johtuvat topoisomeraasi II:n estymisestä. *In vivo* -tutkimuksissa (mikrotumat, sisarkromatidivaihdokset, odottamaton DNA-synteesi, dominoiva letaalitesti) ei havaittu lainkaan geenitoksisuutta.

Hiirellä tehdyt tutkimukset osoittivat, että levofloksasiinilla on valotoksinen vaikutus vain hyvin suurilla annoksilla käytettäessä. Levofloksasiinilla ei havaittu olevan geenitoksista vaikutusta fotomutageenisuustestissä, ja se vähensi kasvainten kehittymistä fotokarsinogeenisuustutkimuksessa.

Kuten muutkin fluorokinolonit, levofloksasiini vaikutti rustoon (ja aiheutti siihen rakkuloita ja kuoppia) rotalla ja koiralla. Löydökset olivat nuorilla eläimillä voimakkaampia kuin täysikasvuisilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
Suolahappo (E507) (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa hepariinin eikä alkalisten liuosten (esim. natriumbikarbonaatin) kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3. Kesto aika

30 kuukautta.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei lämpötilan osalta vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Ulkopakkauuspussin avaamisen jälkeen: Pidä annospussit ulkopakkauuspussissa. Herkkä valolle.

Tarkista valmiste silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

100 ml:n polyolefiini/-styreenipussi, jossa on polypropyleenista valmistettu portti ja suojus ja polyisopreenistä valmistettu kumitulppa. Annospussit on pakattu alumiinisiin ulkopakkauspusseihin. Yksi annospussi sisältää 100 ml infuusionesteliuosta. Pakkauskoot 1, 10, 12, 20 tai 50 annospussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten.

Levonic -infuusioneste on käytettävä välittömästi (3 tunnin kuluessa) kumitulpan puhkaisemisen jälkeen bakteerikontaminaation ehkäisemiseksi.

Infuusion aikana ei tarvita valolta suojaamista.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja vihertävänkeltaista eikä siinä ole käytännössä lainkaan hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Sekoittaminen muiden infuusionesteiden kanssa:

Levonic -infuusioneste on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 5-prosenttinen glukoosiliuos
- Ringerin liuos, jossa 2,5 % glukoosia
- Yhdistelmäliokset parenteraalista ravitsemusta varten (aminohapot, glukoosi, elektrolyytit).

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43284

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.10.2024.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levonic 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

100 ml infusionsvätska innehåller 500 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.

Hjälpämnen med känd effekt: 100 ml infusionsvätska innehåller 354 mg (15 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till gröngul lösning utan partiklar.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Levonic infusionsvätska är avsett för behandling av vuxna vid följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Samhällsförvärd pneumoni
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Vid ovanstående indikationer ska Levonic endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

- Akut pyelonefrit och komlicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)
- Kronisk bakteriell prostatit
- Inhalationsantrax: postexpositionsprofylax och kurativ behandling (se avsnitt 4.4).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2. Dosering och administreringsätt

Levonic infusionsvätska administreras genom långsam intravenös infusion en eller två gånger dagligen. Doseringen beror på typ och svårighetsgrad av infektionen och känslighet hos den förmodat orsakande patogenen. Behandling med Levonic efter inledande behandling med intravenös beredning kan kompletteras med lämplig oral administrering enligt produktresumé för filmdragerade tabletter och anpassat för den individuella patienten. Samma doser kan användas förutsatt att bioekvivalensen av den parenterala och den perorala formuleringen är densamma.

Dosering

Följande doseringsrekommendationer kan ges för Levonic:

Dosering för patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min)

Indikation	Dagsdos (efter svårighetsgrad)	Behandlingslängd¹ (efter svårighetsgrad)
Samhällsförvärvad pneumoni	500 mg en eller två gånger dagligen	7-14 dagar
Akut pyelonefrit	500 mg en gång dagligen	7-10 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg en gång dagligen	7-14 dagar
Kronisk bakteriell prostatit	500 mg en gång dagligen	28 dagar
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	500 mg en eller två gånger dagligen	7-14 dagar
Inhalationsantrax	500 mg en gång dagligen	8 veckor

¹Behandlingstid inkluderar intravenös och oral behandling. Tidpunkten för att byta från intravenös till oral behandling beror på den kliniska situationen men är normalt 2-4 dagar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min)

	Dosering		
	250 mg/24 timmar*	500 mg/24 timmar	500 mg/12 timmar
Kreatininclearance	<i>Första dosen:</i> 250 mg	<i>Första dosen:</i> 500 mg	<i>Första dosen:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>Därefter:</i> 125 mg/24 timmar	<i>Därefter:</i> 250 mg/24 timmar	<i>Därefter:</i> 250 mg/12 timmar
19-10 ml/min	<i>Därefter:</i> 125 mg/48 timmar	<i>Därefter:</i> 125 mg/24 timmar	<i>Därefter:</i> 125 mg/12 timmar
<10 ml/min (inklusive hemodialys och CAPD) ¹	<i>Därefter:</i> 125 mg/48 timmar	<i>Därefter:</i> 125 mg/24 timmar	<i>Därefter:</i> 125 mg/24 timmar

¹ Inga ytterligare doser krävs efter hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD).

* Andra styrkor kan vara bättre lämpade för en behandlingsregim med 250 mg/24 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs, eftersom levofloxacin inte metaboliseras i någon större utsträckning i levern, och huvudsakligen utsöndras via njurarna.

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig till äldre, annat än den som krävs vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 “Seninflammation och senruptur” och “QT-förlängning”).

Pediatrisk population

Levofloxacin är kontraindicerat hos barn och växande ungdomar (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Levonic infusionsvätska är endast avsedd för långsam intravenös infusion; den administreras en eller två gånger dagligen. Infusionstiden för 500 mg Levonic infusionsvätska ska vara minst 60 minuter (se avsnitt 4.4).

Information om inkompatibiliteter finns i avsnitt 6.2 och om kompatibilitet med andra infusionsvätskor i avsnitt 6.6.

4.3. Kontraindikationer

Levofloxacin c infusionsvätska ska inte användas:

- hos patienter överkänsliga mot levofloxacin eller andra kinoloner eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med epilepsi
- hos patienter med sensjukdom i anamnesen i samband med fluorokinolontillförsel
- hos barn eller växande ungdomar
- under graviditet
- hos ammande kvinnor.

4.4. Varningar och försiktighet

Användning av levofloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med levofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

Risks för resistens

Det är mycket troligt att meticillinresistent *S. aureus* även är resistent mot fluorokinoloner inklusive levofloxacin. Därför rekommenderas inte levofloxacin för behandling av känd eller misstänkt MRSA infektion, såvida inte laboratorieresultat har bekräftat känslighet hos organismen för levofloxacin (och då vanligen rekommenderade antibakteriella medel för behandling av MRSA-infektioner anses olämpliga).

Resistens hos *E. coli* mot fluorokinoloner - den vanligaste patogenen involverad i urinvägsinfektioner - varierar inom den Europeiska unionen. Förskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av resistens hos *E. coli* mot fluorokinoloner

Inhalationsantrax Användningen på människa är baserad på känslighetsdata för *in vitro Bacillus anthracis* och på experimentella djurdata tillsammans med begränsade humandata. Behandlande läkare ska ta hänsyn till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av mjältbrand.

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Levofloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

Infusionstid

Rekommenderad infusionstid minst 60 minuter för 500 mg Levonic infusionsvätska ska iakttas. Det är känt för ofloxacin att takykardi och en temporär minskning av blodtrycket kan utvecklas under infusion. I sällsynta fall kan, som en följd av ett kraftigt blodtrycksfall, cirkulationskollaps inträffa. Om ett uttalat blodtrycksfall skulle inträffa under infusion av levofloxacin, (*l*-isomer av ofloxacin), skall infusionen avbrytas omedelbart.

Tendinit och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat, patienter som får dagliga doser på 1000 mg och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas. Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Myoklonus

Fall av myoklonus har rapporterats hos patienter som får levofloxacin (se avsnitt 4.8). Risken för myoklonus ökar hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen av levofloxacin inte justeras enligt kreatininclearance. Levofloxacin ska sättas ut omedelbart vid den första förekomsten av myoklonus och lämplig behandling ska sättas in.

Clostridium difficile-associerad diarré

Diarré, särskilt om den är svår, ihållande och/eller blodig, under eller efter behandling med levofloxacin (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan vara symtom på *Clostridium difficile* associerad diarré (CDAD). CDAD kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande, av vilken allvarligaste formen är pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8). Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter behandling med levofloxacin. Om CDAD misstänks eller bekräftas, ska levofloxacin utsättas omedelbart och lämplig behandling inledas utan dröjsmål. Antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerade i denna kliniska situation.

Patienter predisponerade för kramper

Kinoloner kan sänka kramptröskeln och utlösa anfall. Levofloxacin är kontraindicerat hos patienter med epilepsi i anamnesen (se avsnitt 4.3). I likhet med andra kinoloner ska de användas med yttersta försiktighet hos patienter predisponerade för kramper eller vid samtidig behandling med aktiva substanser som sänker tröskeln för cerebrala kramper t.ex. teofyllin (se avsnitt 4.5). Vid krampanfall (se avsnitt 4.8) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas.

Patienter med G-6 fosfatdehydrogenas-brist

Patienter med latent eller konstaterad brist på glukos-6 fosfatdehydrogenas kan ha benägenhet för hemolytiska reaktioner, när de behandlas med antibakteriella kinoloner. Om levofloxacin måste användas till dessa patienter ska potentiell uppkomst av hemolys övervakas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom levofloxacin huvudsakligen utsöndras via njurarna, ska dosen av Levonic justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Överkänslighetsreaktioner

Levofloxacin kan orsaka allvarliga, potentiellt dödliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem och anafylaktisk chock), ibland efter den första dosen (se avsnitt 4.8). Patienterna ska omedelbart avbryta behandlingen och kontakta sin läkare eller akutläkare, som kommer att initiera lämpliga nödåtgärder.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (också känt som Lyells syndrom), Stevens Johnsons syndrom och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandling med levofloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller DRESS under användning med levofloxacin ska behandling med levofloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Dysglykemi

Som med alla kinoloner har störningar i blodsocker rapporterats, både hypoglykemi och hyperglykemi, inträffar oftare hos äldre, vanligen hos diabetiker som får samtidig behandling mer perorala antidiabetesmedel (t.ex. glibenklamid) eller med insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Hos diabetiker rekommenderas noggrann övervakning av blodglukos (se avsnitt 4.8). Behandlingen med Levonic bör avbrytas omedelbart om en patient rapporterar störningar i blodsocker och annan icke-kinolon antibiotika bör övervägas.

Förebyggande av fotosensibilisering

Fotosensibilisering har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter inte bör utsätta sig för starkt solljus eller artificiell UV-strålning (t.ex. sollampa, solarium) under behandlingen och 48 timmar efter avslutad behandling, för att förhindra fotosensibilisering.

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

På grund av en eventuell ökning av protrombintiden (INR) och/eller blödning hos patienter som behandlas med levofloxacin kombinerat med en vitamin K-antagonist

(t.ex. warfarin), bör upprepade koagulationstester utföras när dessa läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

Psykotiska reaktioner

Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som får kinoloner, inklusive levofloxacin. I mycket sällsynta fall har dessa utvecklats till självmordstankar och självskadebeteende, ibland efter en enda dos av levofloxacin (se avsnitt 4.8). I händelse av att patienten utvecklar sådana reaktioner bör behandlingen med levofloxacin omedelbart avbrytas och lämpliga åtgärder sättas in. Försiktighet rekommenderas om levofloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med anamnes på psykiatrisk sjukdom.

QT-förlängning

Försiktighet bör iaktas när fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, används hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet som till exempel:

- medfött långt QT-syndrom
- samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- obehandlad elektrolyttrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi).

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning. Försiktighet bör därför iaktas under användning av fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, för dessa populationer.

(Se avsnitten 4.2 *Äldre*, 4.5, 4.8 och 4.9).

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med levofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Lever och gallvägar

Fall av levernekros och dödlig leversvikt har rapporterats med levofloxacin, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar t.ex. sepsis (se avsnitt 4.8). Patienter bör uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symtom på leversjukdom utvecklas som anorexi, gulsot, mörk urin, pruritus eller ömmande buk.

Försämring av myasthenia gravis

Fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, har neuromuskulärt blockerande aktivitet och kan förvärra muskelsvaghet hos patienter med myasthenia gravis. Allvarliga biverkningar som rapporterats efter godkännandet, inklusive dödsfall och behov av andningshjälp, har associerats med användning av fluorokinolon hos patienter med myasthenia gravis. Levofloxacin rekommenderas inte till patienter med känd anamnes på myasthenia gravis.

Synstörningar

Om synen blir nedsatt eller om några effekter på ögonen upplevs, ska en ögonspecialist konsulteras omedelbart (se avsnitten 4.7 och 4.8).

Superinfektion

Användning av levofloxacin, i synnerhet under längre tid, kan resultera i överväxt av icke-känsliga organismer. Om en superinfektion uppkommer under behandling, ska lämpliga åtgärder vidtas.

Interferens med laboratorieprover

Hos patienter som behandlas med levofloxacin kan bestämning av opiater i urin ge falskt positiva resultat. Det kan bli nödvändigt att bekräfta positiva opiattester med mer specifika metoder.

Levofloxacin kan hämma växten av *Mycobacterium tuberculosis* och därför ge falskt negativa resultat vid bakteriologisk diagnos av tuberkulos.

Akut pankreatit

Akut pankreatit kan förekomma hos patienter som tar levofloxacin. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Patienter som upplever illamående, allmän sjukdomskänsla, obehag i buken, akut buksmärta eller kräkningar ska ha en omedelbar medicinsk utvärdering. Om akut pankreatit misstänks, ska behandlingen med levofloxacin avbrytas; om det bekräftas, ska behandlingen med levofloxacin inte återupptas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med tidigare anamnes på pankreatit (se avsnitt 4.8).

Blodsjukdomar

Benmärgssvikt inklusive leukopeni, neutropeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, trombocytopeni, aplastisk anemi eller agranulocytos kan utvecklas under behandling med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Om någon av dessa blodsjukdomar misstänks ska blodvärden kontrolleras. Vid onormala resultat ska utsättning av behandling med levofloxacin övervägas.

Aortaaneurysm och -dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutuårdsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

Levonic innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 354 mg (15 mmol) natrium per 100 ml, motsvarande 17,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på Levonic

Teofyllin, fenbufen eller liknande icke-steroida antiinflammatoriska medel

Inga farmakokinetiska interaktioner för levofloxacin kunde noteras med teofyllin i en klinisk studie. En uttalad sänkning av tröskeln för cerebrala kramper kan emellertid inträffa om kinoloner ges samtidigt med teofyllin, icke-steroida antiinflammatoriska medel eller andra medel som sänker kramptröskeln.

Koncentrationen av levofloxacin var 13 % högre i närvaro av fenbufen än vid monoterapi.

Probenecid och cimetidin

Probenecid och cimetidin har en statistiskt signifikant effekt på eliminationen av levofloxacin. Renalt clearance av levofloxacin reducerades av cimetidin (24 %) och probenecid (34 %). Detta beror på att båda substanserna har förmåga att blockera den renala tubulära sekretionen av levofloxacin. Med de testdoser som gavs i studien är det emellertid osannolikt att de signifikanta kinetiska skillnaderna har någon klinisk relevans.

Försiktighet ska iakttas när levofloxacin ges samtidigt med läkemedel som påverkar den tubulära renala sekretionen såsom probenecid och cimetidin, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Övrig relevant information

Kliniska farmakologiska studier har visat att levofloxacin's farmakokinetik inte påverkades i någon kliniskt relevant utsträckning, när levofloxacin administrerades tillsammans med följande läkemedel: kalciumkarbonat, digoxin, glibenklamid, ranitidin.

Levonics effekt på andra läkemedel

Ciklosporin

Halveringstiden för ciklosporin ökade med 33 % då det gavs tillsammans med levofloxacin.

Vitamin K-antagonister

Ökad protrombintid (INR) och/eller blödning, som kan vara allvarlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin). Koagulationstester bör därför följas hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

I likhet med andra fluorokinoloner bör levofloxacin användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA-

och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider) (se avsnitt 4.4 QT-förlängning).

Övrig relevant information

I en farmakokinetisk interaktionsstudie påverkade levofloxacin inte farmakokinetiken hos teofyllin (som är ett mönstersubstrat för CYP1A2), vilket tyder på att levofloxacin inte är en CYP1A2-hämmare.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användning av levofloxacin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

I avsaknad av humandata och då experimentella data antyder en risk för att fluorokinoloner kan skada vikt bärande brosk hos växande organismer, får levofloxacin inte ges till gravida kvinnor (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Levonic är kontraindicerat hos ammande kvinnor. Det finns otillräcklig information om utsöndring av levofloxacin i bröstmjölk. Andra fluorokinoloner utsöndras dock i bröstmjölk. I avsaknad av humandata och då experimentella data antyder en risk för att fluorokinoloner kan skada vikt bärande brosk hos växande organismer, får levofloxacin inte ges till gravida kvinnor (se avsnitten 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar (t.ex. yrsel/vertigo, sömnhet, synstörningar) kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. Detta bör beaktas i situationer då denna förmåga är av särskild betydelse (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner).

4.8. Biverkningar

Nedanstående information baseras på data från kliniska studier på mer än 8300 patienter och på omfattande erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Biverkningar listas nedan, sorterade enligt MedDRA efter organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Infektioner och infestationer		Svampinfektioner inklusive candidainfektion Resistens mot patogener		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni Eosinofili	Thrombocytopeni Neutropeni	Benmärgssvikt inklusive aplastisk anemi, pancytopeni agranulocytos hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslighet (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk chock ^a Anafylaktoid chock ^a (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet			Syndrom med inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Aptitlöshet	Hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes (se avsnitt 4.4)	Hyperglykemi Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Psykiatriska tillstånd*	Insomni	Ångest Förvirringstillstånd Nervositet	Psykotisk reaktion (med t.ex. hallucinationer, paranoia) Depression Agitation Onormala drömmar Mardrömmar	Psykotiska reaktioner med självskadande beteende inklusive självmordstankar eller självmordsförsök (se avsnitt 4.4) Mani
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Somnolens Tremor Dysgeusi	Kramp (se avsnitt 4.3 och 4.4) Parestesi	Perifer sensorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Perifer sensomotorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Luktstörning inklusive avsaknad av luktsinne Dyskinesi Extrapyramidal störning Förlorad smakförmåelse Synkope

				Benign intrakraniell hypertension Myoklonus
Ögon*			Synstörningar såsom dimsyn (se avsnitt 4.4)	Övergående synnedsättning (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan*		Vertigo	Tinnitus	Hörseleknedsättning Hörseleknada
Hjärtat**			Takykardi Palpitation	Ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd Ventrikulärrytm och torsade de pointes (har främst rapporterats hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)
Blodkärl**	<i>Gäller endast i.v.-form: Flebit</i>		Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Dyspné		Bronkospasm Allergisk pneumoni
Magtarmkanalen	Diarré Kräkningar Illamående	Buksmärta Dyspepsi Flatulens Förstoppning		Blodig diarré som i mycket sällsynta fall kan indikera enterokolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4) Pankreatit
Lever och gallvägar	Leverenzymstegring (ALAT/ASAT, alkaliska fosfataser, GGT)	Bilirubinökning		Gulsot och allvarlig leverskada inklusive fall med dödlig akut leversvikt, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (se avsnitt 4.4)

				Hepatit
Hud och subkutan vävnad^b		Hudutslag Klåda Urtikaria Hyperhidros	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnson syndrom Erythema multiforme Fotosensitivitetsreaktion (se avsnitt 4.4) Leukocytoklastisk vaskulit Stomatit Hyperpigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Sensjukdomar (se avsnitten 4.3 och 4.4) inklusive tendinit (t.ex. akillessena) Muskelsvaghet, som kan vara av särskild betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys Senruptur (t.ex. akillessena) (se avsnitten 4.3 och 4.4) Ligamentruptur Muskelruptur Artrit
Njurar och urinvägar		Förhöjt blodkreatinin	Akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringstillfällena*	<u>Gäller endast i.v.-form:</u> Reaktioner vid infusionsstillfället (smärta, rodnad)	Asteni	Pyrexia	Smärta (inklusive i rygg, bröst och extremiteter)

^a Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner kan ibland uppträda redan efter den första dosen.

^b Mukokutana reaktioner kan ibland uppträda redan efter den första dosen.

* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnrörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband

med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

** Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4))

Andra biverkningar som har satts i samband med administrering av fluorokinoloner inkluderar:

- porfyriattacker hos patienter med porfyri.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Enligt toxicitetsstudier på djur eller kliniska farmakologistudier utförda med supratherapeutiska doser är symtom från centrala nervsystemet såsom konfusion, yrsel, nedsatt medvetande och konvulsiva kramper, förlängt QT-intervall, de viktigaste symtomen att förvänta vid akut överdosering av Levonic infusionsvätska.

CNS-effekter inklusive förvirringstillstånd, krampanfall, myoklonus, hallucinationer och tremor har observerats efter erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Vid överdosering ska symptomatisk behandling ges. EKG-övervakning ska ske p.g.a. möjligheten av förlängning av QT-intervallet. Hemodialys, inklusive peritonealdialys och CAPD, är inte effektiv att avlägsna levofloxacin från kroppen. Ingen specifik antidot finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC-kod: J01MA12

Levofloxacin är ett syntetiskt antibakteriellt medel tillhörande klassen fluorokinoloner och är S (-)-enantiomeren av aktiva racematet ofloxacin.

Verkningsmekanism

I egenskap av en antibakteriell fluorokinolon, verkar levofloxacin på DNA-DNA-gyraskomplexet och topoisomeras IV.

PK/PD-förhållande

Graden av baktericid aktivitet för levofloxacin beror på förhållandet mellan den maximala koncentrationen i serum (C_{max}) eller ytan under kurvan (AUC) och minsta hämmande koncentration (MIC).

Resistensmekanism

Resistens mot levofloxacin förvärfas genom en stegvis process med mutationer vid målstället både hos typ II-topoisomeras, DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra resistensmekanismer, som svåröngomträngliga barriärer (vanliga hos *Pseudomonas aeruginosa*) och effluxmekanismer, kan också påverka känsligheten för levofloxacin.

Korsresistens mellan levofloxacin och andra fluorokinoloner har observerats. På grund av verkningsmekanismen föreligger i allmänhet ingen korsresistens mellan levofloxacin och andra klasser av antibakteriella medel.

Brytpunkter

Tolkningskriterier för känslighetstestning avseende MIC (minsta hämmande koncentration) har fastställts av Europeiska kommittén för antimikrobiell resistensbestämning (EUCAST) för levofloxacin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Förekomsten av resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information avseende resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertråd sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter

Aeroba grampositiva bakterier

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus methicillin-susceptible
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, group C and G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aeroba gramnegativa bakterier

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

Anaeroba bakterier

Peptostreptococcus

Övriga

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Arter för vilka förvärvad resistens kan orsaka problem

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus methicillin-resistent[#]

Coagulase negative *Staphylococcus spp*

Aeroba gramnegativa bakterier

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaeroba bakterier

Bacteroides fragilis

Ärftliga resistentastammar

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecium

Det är mycket troligt att methicillinresistent *S. aureus* även är resistent mot fluorokinoloner inklusive levofloxacin.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt administrerat levofloxacin absorberas snabbt och nästan fullständigt med en maximal plasmakoncentration som uppnås inom 1-2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är 99-100 %.

Föda har liten effekt på absorptionen av levofloxacin.

Steady state nås inom 48 timmar efter en dosering med 500 mg en eller två gånger dagligen.

Distribution

Ca 30-40 % av levofloxacin är bundet till serumprotein.

Medeldistributionsvolymen för levofloxacin är ungefär 100 liter efter enstaka eller upprepad dosering av 500 mg dagligen, vilket tyder på en omfattande distribution till kroppsvävnaderna.

Penetration av vävnader och kroppsvätskor

Levofloxacin har visats sig penetrera till bronkialslemhinna, epitelbeklädnad, alveolära makrofager, lungvävnad, hud (blåsvätska), prostatavävnad och urin. Levofloxacins penetration till cerebrospinalvätskan är dock dålig.

Metabolism

Levofloxacin metaboliseras i mycket liten utsträckning till desmetyllevofloxacin och levofloxacin N-oxid. Dessa metaboliter svarar för < 5 % av dosen och utsöndras i urinen. Levofloxacin är stereokemiskt stabilt och genomgår ej kiral inversion.

Eliminering

Efter peroral och intravenös tillförsel elimineras levofloxacin relativt långsamt från plasma ($t_{1/2} = 6-8$ timmar). Utsöndringen sker huvudsakligen via njurarna (> 85 % av den administrerade dosen).

Genomsnittligt synbar total kroppsclearance efter en enstaka dos av 500 mg var $175 \pm 29,2$ ml/min.

Det finns inga väsentliga skillnader avseende levofloxacins farmakokinetik efter en intravenös eller en peroral dos, vilket tyder på att den perorala och den intravenösa administreringsvägen är utbytbar.

Linjäritet

Levofloxacins farmokinetik är linjär i intervallet 50 till 1000 mg.

Särskilda populationer

Patienter med njurinsufficiens

Levofloxacins farmakokinetik påverkas av nedsatt njurfunktion. Med nedsatt njurfunktion är den renala eliminationen och clearance minskade och halveringstiden för eliminationen är ökad, som visas i nedanstående tabell:

Farmakokinetik vid njurinsufficiens efter en enstaka dos av 500 mg

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

Äldre personer

Det föreligger inga signifikanta skillnader i levofloxacins farmakokinetik mellan unga och äldre personer, förutom de som är associerade med skillnader i kreatininclearance.

Könsskillnader

Separata analyser för manliga och kvinnliga patienter visade små till marginella könsskillnader i farmakokinetiken för levofloxacin. Det finns inga belegg för att dessa könsskillnader har någon klinisk betydelse.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende toxicitet vid enstaka och upprepade doser, karcinogen potential samt toxicitet vid reproduktion och utveckling.

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor och den enda effekten på fetus var fördröjd mognad, som ett resultat av maternell toxicitet.

Levofloxacin inducerade ej genmutationer hos bakterieceller eller däggdjursceller, men gav upphov till kromosomavvikelser *in vitro* i lungceller från kinesisk hamster. Dessa effekter kan tillskrivas hämning av topoisomeras II. *In vivo*-tester (mikrokärna, syster-kromatidutbyte, felaktig DNA-syntes, dominant letaltest) visade ingen genotoxisk potential.

Studier på mus visade att levofloxacin har fototoxisk aktivitet endast vid mycket höga doser. Levofloxacin visade ingen genotoxisk potential i ett fotomutagenicitets- och minskade tumörutvecklingen i en fotokarcinogenicitetsstudie.

I likhet med andra fluorokinoloner visade levofloxacin effekter på brosk (blåsor och kaviteter) hos råttor och hundar. Dessa fynd var mer uttalade hos unga djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Saltsyra (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får ej blandas med heparin och alkaliska lösningar (t.ex. natriumvätekarbonat).
Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3. Hållbarhet

30 månader.

Från mikrobiologiskt perspektiv ska infusionsvätskan användas omedelbart. Om infusionsvätskan inte används omedelbart är hållbarhetstider och förhållanden användarens ansvar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Efter skyddspåsens första öppnande: Påsarna ska förvaras i skyddspåsen. Ljuskänsligt.

Inspektera visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

100 ml-påse (polyolefin/styren) med en port och ett lock (polypropylen) och en gummiskiva (polyisopren). Påsarna levereras i dospåsar av aluminium. Varje påse innehåller 100 ml infusionsvätska. Förpackningar med 1, 10, 12, 20 eller 50 påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Levonic infusionsvätska ska användas omedelbart (inom 3 timmar) efter det att gummiproppen perforerats för att förhindra bakteriell kontamination.

Skydd mot ljus är ej nödvändigt under infusion.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar, färglös till gröngul lösning, praktiskt taget utan partiklar, ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Blandning med andra infusionsvätskor:

Levonic infusionsvätska är kompatibel med följande infusionsvätskor:

- Natriumklorid 9 mg/ml
- Glukos 50 mg/ml
- Ringer-glukos 25 mg/ml
- Kombinationslösningar för parenteral infusion (aminosyror, glukos, elektrolyter).

Se avsnitt 6.2 för inkompatibiliteter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43284

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.10.2024.