

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofloxacin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Levofloxacin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	250 mg kalvopäällysteiset tabletit	500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Paraoranssi (E110)	0,02 mg (mg/tabletti)	0,038 mg (mg/tabletti)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre ja jonka mitat ovat 13,7 mm x 6,7 mm ja paksuus 3,8 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

500 mg kalvopäällysteinen tabletti on oranssi, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre ja jonka mitat ovat 19,3 mm x 7,8 mm ja paksuus 5,0 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levofloxacin Krka -tabletit on tarkoitettu aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

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

Levofloxacin Krka -valmistetta voidaan käyttää seuraavien infektioiden hoitoon vain, jos näiden infektioiden hoitoon yleisesti suositeltavien muiden bakteerilääkkeiden käyttöä pidetään epäasianmukaisena:

- Akuutti bakteerisinuiitti
- Keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien
- Avohoitokeuhkokuume
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Komplisoitumaton kystiitti (ks. kohta 4.4)

Levofloxacin Krka -valmistetta voidaan käyttää myös hoidon loppuunsaattamiseen potilaille, joiden tila on kohentunut aluksi laskimoon annetun levofloksasiinihoidon aikana.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Levofloxacin Krka -tabletit otetaan kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annostus riippuu infektion tyypistä ja vaikeusasteesta ja oletetun taudinaiheuttajan herkkyydestä.

Levofloxacin Krka -tabletteja voidaan käyttää myös hoidon loppuunsaattamiseen potilaille, joiden tila on kohentunut aluksi laskimoon annetun levofloksasiinihoidon aikana. Parenteraaliset ja peroraaliset valmisteet ovat bioekvivalentteja, joten annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostus

Levofloksasiinin käytöstä voidaan antaa seuraavat annossuosituksset:

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

Käyttöaihe	Vuorokausiannostus (vaikeusasteen mukaan)	Hoidon kesto (vaikeusasteen mukaan)
Akuutti bakteerisiniitti	500 mg kerran vuorokaudessa	10–14 vuorokautta
Keuhkohtaumataudin akuutti bakteeriperäinen paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vuorokautta
Avohoitokeuhkokuume	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vuorokautta
Akuutti pyelonefriitti	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vuorokautta
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg kerran vuorokaudessa	7–14 vuorokautta
Komplisoitumaton kystiitti	250mg kerran vuorokaudessa	3 vuorokautta
Krooninen bakteeriprostatitiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	28 vuorokautta
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vuorokautta
Inhalaatiopernarutto	500 mg kerran vuorokaudessa	8 viikkoa

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min)

	Annostus		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Kreatiniinipuhdistuma	<i>aloitusannos: 250 mg</i>	<i>aloitusannos: 500 mg</i>	<i>aloitusannos: 500 mg</i>
50–20 ml/min	<i>tämän jälkeen: 125 mg / 24 h</i>	<i>tämän jälkeen: 250 mg / 24 h</i>	<i>tämän jälkeen: 250 mg/12 h</i>

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.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, sillä levofloksasiini ei metaboloidu 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

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

Antotapa

Levofloxacin Krka -tabletit niellään murskaamatta riittävän nestemäärän kera. Ne voidaan puolittaa jakourteen avulla annoksen sovittamiseksi. Tabletit voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niiden välillä. Levofloxacin Krka -tabletit on otettava viimeistään kaksi tuntia ennen rautasuoloja, sinkkisuoloja, magnesiumia tai alumiinia sisältäviä antasideja, didanosia (koskee vain didanosinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuraineita) ja sukralfaattia tai aikaisintaan kaksi tuntia niiden jälkeen, sillä levofloksasiinin imeytyminen saattaa heikentyä (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Levofloksasiinia 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

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

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 laboratoriokokein (ja ellei MRSA-infektioiden hoitoon yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetä epäasianmukaisena).

Levofloksasiinia voidaan käyttää akuutin bakteerisinuiitin ja kroonisen bronkiitin akuutin pahenemisvaiheen hoidossa, jos infektiot on todettu asianmukaisesti.

Yleisimpien virtsatieinfektioita aiheuttavien *E. coli* -mikrobien fluorokinoloniresistenssi vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkettä määrättäessä on otettava huomioon *E. coli* -mikrobien paikallinen fluorokinoloniresistenssitilanne.

Inhalaatiopernarutto: Käyttö ihmisillä perustuu *Bacillus anthracis* -mikrobien herkkyyttä koskeviin *in vitro* -tietoihin, eläinkoetuloksiin ja rajallisiin ihmisiä koskeviin tietoihin. Hoitavan lääkärin on otettava huomioon pernaruton 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. Levofloksasiini-lääkeaineen ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimmäisiä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

Tendiniitti ja jännerepeämä

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoidon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteiden saaneilla potilailla, potilailla, jotka saavat levofloksasiinia 1000 mg vuorokaudessa sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimmäisten (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa levofloksasiini-hoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä 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 sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (ks. 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 sydänläppäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

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

Clostridium difficile -tauti

Levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen (myös useita viikkoja hoidon jälkeen) esiintyvä ripuli voi olla *Clostridium difficile* -taudin 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* -tauti 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 hemolyysin varalta.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Yliherkkyyshäiriöt

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia yliherkkyyshäiriöitä (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 ihoreaktiot

Levofloksasiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita (SCAR), kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, tunnetaan myös Lyellin oireyhtymänä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava valmisteen määräämisen yhteydessä vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava. Jos potilaalle on kehittynyt levofloksasiinin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten SJS, TEN tai DRESS, levofloksasiinihoitoa ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

Verensokeritasapainon häiriöt

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, verensokeritasapainon häiriöitä (sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa) on ilmoitettu. Yleensä kyseessä on ollut iäkäs, diabetespotilas, joka on käyttänyt samanaikaisesti jotakin tablettimuotoista diabeteslääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Myös

hypoglykeemistä koomaa on ilmoitettu. Diabetespotilaiden veren glukoosipitoisuuksien huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla todetaan verensokeritasapainon häiriöitä, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa ei-fluorokinoloniantibiootilla 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 yhtä aikaa (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 välittömästi oireiden ilmennettyä ja potilasta tulisi opastaa olemaan yhteydessä hoitavaan lääkäriin. Vaihtoehtoista hoitoa ei-fluorokinoloniantibiootilla on harkittava ja asianmukaiset toimenpiteet aloitettava. Varovaisuutta on noudatettava, jos levofloksasiinihoitoa annetaan psykoottiselle potilaalle tai jos potilaalla on anamneesissa psyyyken 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 QTc-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, kuten levofloksasiinia, saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta. Levofloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkäriin 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 fataalia maksan vajaatoimintaa, 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 mikrobien liikakasvua. Jos hoidon aikana kehitty 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää väriaineena paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset levofloksasiiniin

Rautasuolat, sinkkisuolat, magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, didanosiiini

Levofloksasiinin imeytyminen huononee merkittävästi, jos levofloksasiinitabletteja otetaan yhdessä rautasuolojen, magnesiumia tai alumiinia sisältävien antasidien tai didanosiiinin kanssa (koskee vain didanosiiinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuraineita). Fluorokinolonien ja sinkkiä sisältävien monivitaamiinien samanaikainen käyttö vaikuttaa heikentävän suun kautta otettujen fluorokinolonien imeytymistä. On suositeltavaa välttää kaksi- tai kolmiarvoisia kationeja sisältävien valmisteiden kuten rautasuolojen, sinkkisuolojen, magnesiumia tai alumiinia sisältävien antasidien tai didanosiiinin (koskee vain didanosiiinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuraineita) käyttöä 2 tunnin ajan ennen levofloksasiinitablettien ottamista ja 2 tunnin ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Kalsiumsuoloilla on vain vähäinen vaikutus suun kautta otetun levofloksasiinin imeytymiseen.

Sukralfaatti

Levofloksasiinitablettien biologinen hyötyosuus pienenee merkittävästi, jos niitä otetaan yhdessä sukralfaatin kanssa. Jos potilaan on käytettävä sekä sukralfaattia että levofloksasiinia, sukralfaatti on hyvä ottaa 2 tuntia levofloksasiinitabletin jälkeen (ks. kohta 4.2).

Teofylliini, fenbufeeni tai muut tulehduskipulääkkeet

Kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levofloksasiinin ja teofylliinin välillä. Kouristuskynnys saattaa kuitenkin madaltua huomattavasti, jos kinoloneja käytetään yhdessä teofylliinin, tulehduskipulääkkeiden 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.

Levofloksasiinin 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-vitamiiniantagonistihoidon (ks. kohta 4.4).

Tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkeaineet

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

Muuntyyppiset yhteisvaikutukset

Ruoka

Lääkkeellä ei ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa. Levofloksasiinitabletit voidaan siis ottaa joko aterian yhteydessä tai niiden välillä.

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 ihmisistä 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

Levofloksasiini 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 häiritsevät vaikutukset (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 kliinisiin tutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeiseen laajaan kokemukseen.

- Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)
- Yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa häirtävaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Infektiot		Siini-infektio, mm. Candida-infektio Patogeenien resistanssi		
Veri ja imukudos		Leukopenia Eosinofilia	Trombositopenia Neutropenia	Pansytopenia Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)	Anafylaktinen sokki ^a Anafylaktoidi sokki ^a (ks. kohta 4.4)
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus	Hypoglykemia etenkin diabeetikoilla Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus	Ahdistuneisuus	Psykoottiset	Psykoottiset häiriöt, joihin

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

Verisuonisto**			Hypotensio	
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	Maksanentsyymiarvojen (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 Nokkosihottuma Voimakas hikoilu	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4) Toistopunoittuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens–Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Valoyliherkkyysoireyhtymä (ks. kohta 4.4) Leukosytoklastinen vaskuliitti Suutulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelkipu Lihaskipu	Jännevaivat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) kuten tendiniitti (esim. akillesjänneessä) Lihashyökkäys, jolla voi olla suuri merkitys myasthenia gravis-potilaille (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyyysi Jännerepeämä (esim. akillesjänneessä) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Nivelsiteen repeämä Lihastrepeämä Niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaalinen nefriitti vuoksi)	
Yleisoireet ja		Voimattomuus	Kuume	Kipu (mm. selkä, rinta- ja

antopaikassa todettavat haitat*				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 haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin ja aisteihin, 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 vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

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

Muita fluorokinolonihoidon yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia ovat:

- porfyriakohtaukset porfyriapotilailla

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kinoliinijohdokset, 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/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 sitoutumiskohdan mutaatioiden kautta. Myös muut resistenssimekanismit kuten läpäisevyysesteet (yleisiä *Pseudomonas aeruginosa* -bakteereilla) ja ulosvirtausmekanismit voivat vaikuttaa levofloksasiiniherkkyyteen.

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

Raja-arvot

Seuraavassa taulukossa esitetään EUCASTin suosittelemat levofloksasiinin MIC-raja-arvot (mg/l), joiden perusteella herkät mikrobit voidaan erotella suurentuneelle altistukselle herkistä ja suurentuneelle altistukselle herkät vuorostaan resistenteistä.

EUCASTin kliiniset MIC-raja-arvot levofloksasiinille (versio 10.0, 2020-01-01):

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
Enterobacterales	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaasinegatiiviset stafylokokit	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A,B,C,G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> ja <i>urinae</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Farmakokineettiset-farmakodynaamiset taitekohdat (ei lajikohtainen)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

1. Vain virtsatieinfektiot, joihin ei liity komplikaatioita.
2. Yliherkkyys, jonka taustalla voi olla yliherkkyys siprofloksasiinille.

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

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila 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:n kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen, mikä osoittaa levofloksasiinin jakautuvan kudoksiin laajasti.

Jakautuminen kudoksiin ja elimistön nesteisiin

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

Biotransformaatio

Levofloksasiini metaboloituu hyvin vähäisessä määrin desmetyylilevofloksasiiniksi ja levofloksasiini-N-oksidiiksi. Nämä virtsaan erittyvät metaboliitit vastaavat alle 5 %:a 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.

Peroraalisesti ja laskimoon annetun levofloksasiinin farmakokineetiikassa ei ole suuria eroja, mikä viittaa siihen, että peroraalinen ja laskimoon tapahtuva antoreitti ovat vaihdettavissa keskenään.

Lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

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

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	< 20	20 – 49	50 – 80
Munuaispuhdistuma [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [tuntia]	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 marginaalisen 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 nisäkässoluissa, 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 genotoksisuutta.

Hiirellä tehdyt tutkimukset osoittivat, että levofloksasiinilla on valotoksinen vaikutus vain hyvin suuria annoksia käytettäessä. Levofloksasiinilla ei havaittu olevan genotoksista vaikutusta fotomutagenisuustestissä, 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 täysikasvuilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Krospovidoni (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Indigokarmiini (E132)

Paraoranssi (E110)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172) (*vain 500 mg*)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-alumiinifolio): 1, 5, 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia ulkopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 32131

500 mg: 32132

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.03.2015

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 27.01.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levofloxacin Krka 250 mg filmdragerade tabletter

Levofloxacin Krka 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:

	250 mg filmdragerade tabletter	500 mg filmdragerade tabletter
Para-orange (E110)	0,02 mg (mg/tablett)	0,038 mg (mg/tablett)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

250 mg filmdragerade tabletter är rosa, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra och dimensionerna 13,7 mm x 6,7 mm och tjocklek 3,8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

500 mg filmdragerade tabletter är orangea, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra och dimensionerna 19,3 mm x 7,8 mm och tjocklek 5,0 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levofloxacin Krka är avsett vid behandling av vuxna vid följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)
- Kronisk bakteriell prostatit
- Inhalationsantrax: postexpositionspylax och kurativ behandling (se avsnitt 4.4)

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

- Akut bakteriell sinusit
- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit
- Samhällsförvärd pneumoni
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Okomplicerad cystit (se avsnitt 4.4)

Levofloxacin Krka kan också användas för att slutföra behandlingen av patienter som har visat förbättring under inledande behandling med intravenöst levofloxacin.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Levofloxacin Krka tabletter tas en eller två gånger dagligen. Doseringen beror på typ och svårighetsgrad av infektionen och känslighet hos den förmodat orsakande patogenen.

Levofloxacin Krka kan också användas för att slutföra behandlingen av patienter som har visat förbättring under inledande behandling med intravenöst levofloxacin; samma doser kan användas förutsatt att bioekvivalensen av den parenterala och den perorala formuleringen är densamma.

Dosering

Följande doseringsrekommendationer kan ges för levofloxacin:

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

Indikation	Dagsdos (efter svårighetsgrad)	Behandlingslängd (efter svårighetsgrad)
Akut bakteriell sinuit	500 mg en gång dagligen	10 - 14 dagar
Akut exacerbation av bakteriell kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit	500 mg en gång dagligen	7 - 10 dagar
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
Okomplicerad cystit	250 mg en gång dagligen	3 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

Särskilda populationer

Patienter med 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).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Levofloxacin Krka-tabletter ska sväljas hela, utan att krossas, med tillräcklig mängd vätska. För att anpassa dosen kan de delas vid brytskåran. Tablettorna kan tas i samband med måltider eller mellan måltiderna. Levofloxacin Krka ska tas minst 2 timmar före eller efter intag av järnsalter, zinksalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida eller didanosin (endast didanosinformuleringar som innehåller aluminium eller magnesium som buffrande ämnen) och sukralfat eftersom absorptionen av levofloxacin kan minska (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Levofloxacin-tabletter ska inte användas:

- hos patienter överkänsliga mot levofloxacin, andra kinoloner eller mot 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).

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).

Levofloxacin kan användas vid behandling av akut bakteriell sinusit och akut exacerbation av kronisk bronkit när dessa infektioner har diagnostiserats.

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.

Seninflammation 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, hos 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.

Aortaaneurysm och -dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i 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 Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, 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 plötslig buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

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

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 Levofloxacin Krka 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 bör 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 med 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 levofloxacin 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 självskaðebeteende, ibland efter endast en dos av levofloxacin (se avsnitt 4.8). I händelse av att patienten utvecklar sådana reaktioner bör

behandlingen med levofloxacin omedelbart avbrytas vid första tecken eller symtom på dessa reaktioner och patienterna bör rådaskontaktas för rådgivning. Annan icke-kinolon antibiotika bör övervägas 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, inklusive levofloxacin. 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, gulst, 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.

Detta läkemedel innehåller färgämnet para-orange (E110), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på levofloxacin

Järnsalter, zinksalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida, didanosin

Absorptionen av levofloxacin minskar signifikant då järnsalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida, eller didanosin (endast didanosinformuleringar som innehåller aluminium eller magnesium som buffrande ämnen) administreras samtidigt med levofloxacin-tabletter. Samtidigt intag av fluorokinolon med multivitaminer som innehåller zink, tycks minska den orala absorptionen. Det rekommenderas att medel som innehåller bivalenta eller trivalenta katjoner såsom järnsalter, zinksalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida eller didanosin (endast didanosinformuleringar som innehåller aluminium eller magnesium som buffrande ämnen) ska tas minst 2 timmar före eller efter intag av levofloxacin-tabletter (se avsnitt 4.2). Kalciumsalter har minimal påverkan på den orala absorptionen av levofloxacin.

Sukralfat

Biotillgängligheten av levofloxacin-tabletter är signifikant minskad vid samtidigt intag av sukralfat. Om patienten får både sukralfat och levofloxacin, bör sukralfat ges 2 timmar efter intag av levofloxacin-tablett (se avsnitt 4.2).

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 levofloxacins farmakokinetik inte påverkades i någon kliniskt relevant utsträckning, när levofloxacin administrerades tillsammans med följande läkemedel: kalciumkarbonat, digoxin, glibenklamid, ranitidin.

Levofloxacins 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, antipsykotika) (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.

Andra former av interaktioner

Föda

Ingen kliniskt relevant interaktion med föda har påvisats. Därför kan levofloxacin-tabletter administreras oberoende av födointag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användning av levofloxacin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på någon direkt eller indirekt skadlig effekt avseende reproduktionstoxicitet (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 avsnitten 4.3 och 5.3).

Amning

Levofloxacin är kontraindicerat hos ammande kvinnor. Det finns otillräcklig information om utsöndring av levofloxacin i bröstmjolk. Andra fluorokinoloner utsöndras dock i bröstmjolk. 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 ammande 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, sömnighet, 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 8 300 patienter och på omfattande erfarenhet efter godkännande för försäljning.

- 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.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Svamp- infektioner inklusive candida- infektion Resistens mot patogener		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni Eosinofili	Trombocytopeni Neutropeni	Pancytopeni Agranulocytos Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslighet (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk chock ^a Anafylaktoid chock ^a (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet			Inadekvat ADH- sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	Hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes, hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)	Hyperglykemi
Psykiska störningar*	Sömlöshet	Ångest Förvirrings- tillstånd Ängslan	Psykotiska reaktioner (med t.ex. hallucinationer, paranoia) Depression Agitation Onormala drömmar Mardrömmar Delirium	Psykotiska reaktioner med självskadande beteende inklusive självmordstankar eller självmordsförsök (se avsnitt 4.4)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Sömnighet Tremor Smakstörning	Konvulsion (se avsnitten 4.3 och 4.4) Parestesi Minnesnedsättning	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
Ögon*			Synstörningar såsom dimsyn (se avsnitt 4.4)	Övergående synnedsättning (se avsnitt 4.4), uveit
Öron och balansorgan*		Vertigo	Tinnitus	Hörselnedsättning Hörselskada
Hjärtat**			Takykardi Palpitation	Ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd Ventrikulärrytmi och torsade de pointes (har främst rapporterats hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.9)
Blodkärl**			Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné		Bronkospasm Allergisk pneumonit
Magtarmkanalen	Diarré Kräkning Illamående	Buksmärta Dyspepsi Flatulens Förstoppning		Blodig diarré vilket i mycket sällsynta fall kan indikera enterokolit inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4) Pankreatit

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Lever-enzymstegring (ALAT/ASAT, alkaliska fosfataser, GGT)	Blodbilirubinökning		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		Utslag 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
Muskulo-skeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Sensjukdomar (se avsnitten 4.3 och 4.4) inklusive tendinit (t.ex. akillesena) Muskelsvaghet som kan vara av särskild betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys Senruptur (t.ex. akillesena) (se avsnitten 4.3 och 4.4) Ligamentruptur Muskelruptur Artrit
Njurar och urinvägar		Serumkreatininökning	Akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället*		Asteni	Feber	Smärta (inklusive smärta 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, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar 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

Symtom

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 samt gastrointestinala reaktioner såsom illamående och slemhinneerosioner, de viktigaste symtomen att förvänta vid akut överdosering av levofloxacin-tabletter.

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

Behandling

Vid överdosering ska symptomatisk behandling ges. EKG övervakning ska ske pga. möjligheten av förlängning av QT-intervallet. Antacida kan användas för att skydda magslemhinnan. Hemodialys, inklusive peritonealdialys och CAPD är inte effektivt att avlägsna levofloxacin från kroppen. Ingen specifik antidot finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 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-gyrasekomplexet och topoisomeras IV.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt 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 förvärfvas genom en stegvis process med mutationer vid målstället både hos typ II topoisomeras, DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra resistensmekanismer, som svär genomträngliga 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

MIC-brytpunkterna rekommenderade av EUCAST för levofloxacin skiljer känsliga organismer från organismer känsliga vid ökad exponering och organismer känsliga vid ökad exponering från resistenta organismer. De visas i tabellen nedan för MIC-testning (mg/l).

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för levofloxacin (version 10.0, 2020-01-01):

Patogen	Känsliga	Resistenta
Enterobacterales	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa stafylokocker	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤4 mg/l	>4 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola, urinae</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Farmakokinetik-farmakodynamik brytpunkter (ej artrelaterade)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

1: Endast okomplicerade urinvägsinfektioner
2: Känslighet kan härledas från känslighet för ciprofloxacin

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

Ärftligt resistanta stammar

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecium

[#] Det är mycket troligt att meticillinresistent *S. aureus* även är samresistent 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 tillförelse 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 farmakokinetik är linjär i intervallet 50 till 1000 mg.

Särskilda patientgrupper

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 oral dos av 500 mg

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [tim]	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 belägg 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 gentoxisk potential.

Studier på mus visade att levofloxacin har fototoxisk aktivitet endast vid mycket höga doser. Levofloxacin visade ingen gentoxisk potential i ett fotomutagenicitetstest 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

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Kros повідon (typ A)
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol 4000
Indigokarmin (E132)
Para-orange (E110)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172) (*endast för 500 mg*)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PE/PVDC – Alu folie): 1, 5, 7, 10 eller 14 filmdragerade tabletter i kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 32131

500 mg: 32132

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.03.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 27.01.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.12.2021