

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofloxacin Actavis 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Levofloxacin Actavis 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Levofloxacin Actavis 250 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levofloksasiinia vastaten 256,23 mg levofloksasiinihemihydraattia.

Yksi Levofloxacin Actavis 500 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levofloksasiinia vastaten 512,46 mg levofloksasiinihemihydraattia.

Apuaine:

Yksi Levofloxacin Actavis 250 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,84 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Levofloxacin Actavis 500 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,68 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Levofloxacin Actavis 250 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Vaaleanpunainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakoura ja toisella puolella merkintä ”L”. Tabletti on noin 13 mm pitkä ja 6 mm leveä. Tabletti voidaan puolittaa.

Levofloxacin Actavis 500 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Vaaleanpunainen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakoura ja toisella puolella merkintä ”L”. Tabletti on noin 16 mm pitkä ja 8 mm leveä. Tabletti voidaan puolittaa.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Levofloxacin Actavis -tabletit on tarkoitettu aikuisille seuraavien levofloksasiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien lievien tai kohtalaisen vaikeiden tulehdusten hoitoon:

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (diagnosoitu asiaankuuluvasti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaisesti, ja silloin, kun infektion ensihoitoon yleisesti suositeltujen antibioottien käyttö ei ole sopivaa tai kun nämä eivät ole parantaneet infektiota)
- akuutti bakteerin aiheuttaman kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe (diagnosoitu asiaankuuluvasti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten

ohjeiden mukaisesti, ja silloin, kun infektion ensihoitoon yleisesti suositeltujen antibioottien käyttö ei ole sopivaa tai kun nämä eivät ole parantaneet infektiota)

- avohoitopneumonia (kun infektion ensihoitoon yleisesti suositeltujen antibioottien käyttö ei ole sopivaa)
- virtsateiden tulehdukset, joihin ei liity komplikaatioita
- vaikeat virtsatieinfektiot mukaan lukien pyelonefriitti
- krooninen bakteerin aiheuttama prostatiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot.

Ennen Levofloxacin Actavis -hoidon määräämistä on huomioitava fluorokinolonien tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet ja erityistä huomiota tulee kiinnittää levofloksasiiniresistenssistä saatavilla olevaan tietoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Levofloxacin Actavis -tabletit annostellaan kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. Annostus riippuu infektion tyypistä ja vaikeusasteesta sekä patogeenin herkkyudesta.

##### Hoidon kesto

Hoidon kesto vaihtelee taudin kulun mukaan (ks. taulukko jäljempänä). Kuten yleensä antibioottihoidoissa, on hoitoa Levofloxacin Actavis -tableteilla jatkettava vähintään 48 - 72 tuntia sen jälkeen, kun potilas on kuumeeton, tai on saatu todisteet bakteerin eradikaatiosta.

##### Antotapa

Levofloxacin Actavis -tabletit on nieltävä riittävän nestemäärän kera. Tabletteja ei saa murskata. Tabletit voidaan jakaa niissä olevan jakouran avulla annoksen säätämiseksi. Tabletit voidaan ottaa aterioiden aikana tai niiden välillä. Levofloxacin Actavis -tabletit tulee ottaa 2 tuntia ennen tai jälkeen rautavalmisteita, antasideja tai sukralfaattia, koska imeytyminen saattaa vähentyä (ks. kohta 4.5).

Levofloxacin Actaviksen annostelusuositukset:

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

| <u>Käyttöaihe</u>  | <u>Päivittäinen annostus</u><br>(vaikeusasteen mukaan)            | <u>Hoidon kesto</u> |
|--|---|---------------------|
| Akuutti sinuiitti  | 500 mg kerran vuorokaudessa                                       | 10 - 14 vuorokautta |
| Akuutti kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe                                    | 250 mg - 500 mg kerran vuorokaudessa                              | 7 - 10 vuorokautta  |
| Avohoitopneumonia  | 500 mg 1 - 2 kertaa vuorokaudessa                                 | 7 - 14 vuorokautta  |
| Virtsatieinfektiot   | 250 mg kerran vuorokaudessa                                       | 3 vuorokautta       |
| Vaikeat virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti ja vaikeat infektiot) | 250 mg kerran vuorokaudessa                                       | 7 - 10 vuorokautta  |
| Krooninen bakteerin aiheuttama prostatiitti                                    | 500 mg kerran vuorokaudessa                                       | 28 vuorokautta      |
| Iho- ja pehmytkudosinfektiot   | 250 mg kerran vuorokaudessa tai 500 mg 1 - 2 kertaa vuorokaudessa | 7 - 14 vuorokautta  |

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min)

|   | Annostus                  |                           |                           |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|   | 250 mg/24 h               | 500 mg/24 h               | 500 mg/12 h               |
| <u>Kreatiniinipuhdistuma</u>                                  | Ensimmäinen annos: 250 mg | Ensimmäinen annos: 500 mg | Ensimmäinen annos: 500 mg |
| 50 - 20 ml/min  | sitten: 125 mg/24h        | sitten: 250 mg/24h        | sitten: 250 mg/12h        |
| 19 - 10 ml/min  | sitten: 125 mg/48h        | sitten: 125 mg/24h        | sitten: 125 mg/12h        |
| < 10 ml/min (mukaan lukien hemodialyysi ja CAPD) <sup>1</sup> | sitten: 125 mg/48h        | sitten: 125 mg/24h        | sitten: 125 mg/24h        |

<sup>1</sup>) Lisäännoksia ei tarvita hemodialyysin tai vatsaontelonhuuhtelun (CAPD) jälkeen.

#### Maksan vajaatoiminta

Potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole tutkittu kliinisissä kokeissa. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, koska levofloksasiini ei metaboloitu merkittävästi maksassa, vaan erittyy pääosin munuaisten kautta.

#### lääkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen muulloin kuin munuaisten vajaatoiminnan vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### Lapset

Levofloxacin Actavis on vasta-aiheinen lapsille ja kasvaville nuorille (ks. kohta 4.3).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys levofloksasiinille, muille kinoloneille tai apuaineelle
- Epilepsia
- Potilaat, joilla on esiintynyt jännevaivoja liittyen fluorokinolonihoitoon
- Lapset tai kasvavat nuoret
- Raskaus
- Imettävät naiset

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Pneumokokki-pneumonian kaikkein vaikeimmissa tapauksissa Levofloxacin Actavis ei aina ole optimihoito.

*Pseudomonas aeruginosan* aiheuttamissa sairaalainfektioissa saatetaan tarvita yhdistelmähoitoa.

#### Metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Levofloksasiini ei tehoa MRSA:n aiheuttamiin tulehduksiin (ks. kohta 5.1). Infektioissa, joissa epäillään MRSA:ta, levofloksasiini tulee yhdistää MRSA-tulehduksen hoitoon hyväksytyyn lääkeaineeseen.

#### Tendiniitti ja jänteen repeämä

Tendiniittiä saattaa ilmaantua harvoin. Se on useimmiten akillesjänteessä ja saattaa johtaa jänteen repeämään. Riski saada tendiniitti ja jänteen repeämä on suurempi vanhuksilla ja kortikosteroideja käytävillä potilailla. Näiden potilaiden huolellinen seuraaminen on tämän vuoksi välttämätöntä, jos heille määrätään Levofloxacin Actavista. Kaikkien potilaiden on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin tuntiessaan tendiniitin oireita. Jos tendiniittiä epäillään,

Levofloxacin Actavis -hoito on keskeytettävä välittömästi ja aloitettava asiaankuuluva vahingoittuneen jänteen hoito (esim. immobilisaatio).

#### Clostridium difficileen liittyvät sairaudet

Ripuli Levofloxacin Actavis -tablettihoidon aikana tai sen jälkeen, erityisesti jos se on ankaara, jatkuva ja/tai verinen, saattaa olla oire *Clostridium difficileen* liittyvästä sairaudesta, joista vakavin on pseudomembranoottinen koliitti. Jos pseudomembranoottista koliittia epäillään, hoito Levofloxacin Actavis -tableteilla on heti keskeytettävä ja potilas saatettava viipymättä tarvittavaan tuki- ja erityishoitoon (esim. vankomysiini). Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa kiellettyjä.

#### Kouristuksille alttiit potilaat

Levofloxacin Actavis -tabletit ovat vasta-aiheisia epileptikoille, ja kuten muitakin kinoloneja, niitä tulee käyttää erittäin varoen potilaille, jotka ovat alttiita kouristuksille, kuten potilaat, joilla on keskushermoston vaurio ja potilaat, joita hoidetaan samanaikaisesti fenbufeenilla ja sen kaltaisilla tulehduskipulääkkeillä tai kouristuskyynnystä alentavilla lääkkeillä, kuten teofylliinillä (ks. kohta 4.5). Kouristuskohtauksen sattuessa levofloksasiinihoito pitää keskeyttää.

#### Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Potilaat, joilla on latentti tai todellinen glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin aktiivisuuden puutos, saattavat olla alttiimpia hemolyyttisille reaktioille hoidettaessa kinoloneilla. Siksi levofloksasiinia tulee käyttää varoen näille potilaille.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska levofloksasiini erittyy pääosin munuaisten kautta, on Levofloxacin Actavis -annosta säädettävä munuaisten vajaatoiminnan mukaisesti (ks. kohta 4.2).

#### Yliherkkyyshäiriöt

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia yliherkkyyshäiriöitä (esim. angioedeemasta anafylaktiseen sokkiin), joskus ensimmäisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaan pitää välittömästi lopettaa hoito ja ottaa yhteyttä lääkäriinsä tai päivystävään lääkäriin, joka aloittaa tarkoituksenmukaiset kiireelliset toimenpiteet.

#### Hypoglykemia

Kuten kaikilla kinoloneilla, hypoglykemiaa on raportoitu tavallisesti potilailla, jotka saavat samanaikaisesti oraalista diabeteslääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Suositellaan näiden diabeetikkojen verensokerin tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.8).

#### Valolle herkistymisen estäminen

Vaikka valolle herkistyminen on levofloksasiinilla hyvin harvinaista, suositellaan, etteivät potilaat altistaisi itseään tarpeettomasti voimakkaalle auringonvalolle tai keinotekoiselle UV-valolle (esim. aurinkolamppu tai solarium), valolle herkistymisen estämiseksi.

#### Potilaat, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla

On mahdollista, että PT/INR -arvot kohoavat koagulaatiotesteissä ja/tai potilaille tulee verenvuotoa, kun Levofloxacin Actavis -hoito yhdistetään K-vitamiiniantagonistiin (esim. varfariiniin). Tästä syystä koagulaatiotestien arvoja on seurattava, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### Psykoottiset reaktiot

Psykoottisia reaktioita on raportoitu potilailla, jotka saavat kinoloneja, mukaan lukien levofloksasiini. Erittäin harvinaisissa tapauksissa nämä reaktiot ovat kehittyneet itsemurha-ajatuksiksi ja itselle vaaralliseksi käyttäytymiseksi – joskus jo yhden levofloksasiiniannoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Tapauksessa, jossa potilaalle kehittyy näitä reaktioita, levofloksasiinihoito on keskeytettävä ja ryhdyttävä sopiviin toimenpiteisiin. Varovaisuutta suositellaan, jos levofloksasiinia käytetään psykoottisille potilaille tai potilaille, joilla on ollut psyykkisiä sairauksia.

### Sydän

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja (mukaan lukien levofloksasiini) potilaille, joilla on tunnettu riski QT-ajan pidentymiselle. Esimerkiksi:

- potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä
- potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit ja antipsykoottiset lääkkeet)
- potilaille, joilla on hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- iäkkäille potilaille
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

(Ks. kohta 4.2 läikkäät potilaat, kohta 4.5, kohta 4.8 ja kohta 4.9).

### Perifeerinen neuropatia

Sensorista ja sensomotorista perifeeristä neuropatiaa, joka saattaa ilmaantua nopeasti, on raportoitu potilailla, jotka saavat fluorokinoloneja, mukaan lukien levofloksasiini.

Levofloksasiinihoito on lopetettava, jos potilas tuntee neuropatian oireita, jotta estetään palautumattoman tilan kehittyminen.

### Opiaatit

Opiaattien määritys virtsasta saattaa antaa virheellisen positiivisen tuloksen levofloksasiinilla hoidetuilla potilailla. Opiaattien positiivinen seulontatulokset saattaa olla tarpeen vahvistaa täsmällisemmällä menetelmällä.

### Maksa ja sappi

Maksakuoliota ja jopa henkeä uhannutta maksan vajaatoimintaa on raportoitu levofloksasiinin käytön yhteydessä, ensisijaisesti potilailla, joilla on vaikeita perussairauksia esim. sepsis (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos maksasairauden merkkejä ja oireita kehittyy. Näitä ovat ruokahaluttomuus, keltaisuus, tumma virtsa, kutina tai aristava vatsa.

Levofloxacin Actavis sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Levofloxacin Actavikseen

#### *Rautasuolat, magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit*

Samanaikaisesti Levofloxacin Actavis -tablettien kanssa otetut rautasuolat tai magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit heikentävät levofloksasiinin imeytymistä merkittävästi. Suositellaan, että valmisteita, jotka sisältävät kahden- tai kolmenarvoisia kationeja, kuten rautasuoloja, tai

magnesiumia tai alumiinia sisältäviä antasideja, ei pidä nauttia kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Levofloxacin Actavis -tablettien ottamista (ks. kohta 4.2). Kalsiumkarbonaatin kanssa ei ole todettu interaktiota.

#### *Sukralfaatti*

Levofloxacin Actavis -tablettien hyötyosuus pienenee merkittävästi annettaessa ne samanaikaisesti sukralfaatin kanssa. Jos potilas käyttää samanaikaisesti sukralfaattia ja Levofloxacin Actavista, on parasta ottaa sukralfaatti 2 tuntia Levofloxacin Actaviksen jälkeen (ks. kohta 4.2).

#### *Teofylliini, fenbufeeni tai vastaavat tulehduskipulääkkeet*

Levofloksasiinilla ei ole todettu farmakokineettisiä interaktioita teofylliinin kanssa kliinisessä tutkimuksessa. Kuitenkin, merkittävää kouristuskynnyksen alenemista saattaa esiintyä, kun kinoloneja annetaan samanaikaisesti teofylliinin, tulehduskipulääkkeiden tai muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden kanssa. Levofloksasiinin pitoisuudet olivat noin 13 % suuremmat fenbufeenin kanssa annettaessa verrattuna antoon yksinään.

#### *Probenesidi ja simetidiini*

Probenesidillä ja simetidiinillä on tilastollisesti merkittävä vaikutus levofloksasiinin eliminaatioon. Levofloksasiinin munuaispuhdistuma laski 24 % simetidiinin vaikutuksesta ja 34 % probenesidin vaikutuksesta. Tämä johtuu siitä, että molemmat lääkeaineet kykenevät salpaamaan levofloksasiinin erityksen munuaistiehyeissä. On kuitenkin epätodennäköisestä, että tutkimuksessa olleilla annoksilla saaduilla kineettisillä eroilla olisi kliinistä merkitystä. Varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilailla on noudatettava varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti levofloksasiinin kanssa lääkkeitä, kuten probenesidi ja simetidiini, jotka vaikuttavat munuaisten tubulaariseen eritykseen.

#### *Muuta tietoa*

Kliiniset farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että samanaikaisesti annettuna kalsiumkarbonaatti, digoksiini, glibenklamidi ja ranitidiini eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävässä määrin levofloksasiinin farmakokinetiikkaan.

#### Levofloxacin Actaviksen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

#### *Siklosporiini*

Siklosporiinin puoliintumisaika kasvoi 33 %:lla annettaessa samanaikaisesti levofloksasiinin kanssa.

#### *K-vitamiiniantagonistit*

Kohonneita arvoja koagulaatiotesteissä (PT/INR) ja/tai vuotoa, joka voi olla vakavaa, on raportoitu potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti levofloksasiinilla ja K-vitamiiniantagonisteilla (esim. varfariini). Koagulaatiotestien arvoja on seurattava siksi potilailla, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla (ks. kohta 4.4).

#### *QT-aikaa pidentävät lääkkeet*

Levofloksasiinia, kuten muitakin fluorokinoloneja, on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit ja antipsykoottiset lääkkeet) (ks. kohta 4.4).

#### Muut yhteisvaikutukset

### Ruoka

Ruoan kanssa ei esiinny kliinisesti merkittäviä interaktioita. Levofloxacin Actavis -tabletit voidaan siten ottaa riippumatta ruokailusta.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### Raskaus

Reproduktiotutkimukset eläimillä eivät herättäneet erityistä huolta. Kuitenkin ihmistiedon puuttuessa ja johtuen kokeellisesta fluorokinolonien vaurioittavasta riskistä kasvaviin, painoa kantaviin rustoihin, ei Levofloxacin Actavis -tabletteja saa käyttää raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

### Imetys

Ihmistiedon puuttuessa ja johtuen kokeellisesta fluorokinolonien vaurioittavasta riskistä kasvaviin, painoa kantaviin rustoihin, ei Levofloxacin Actavis -tabletteja saa käyttää imettäville naisille (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Levofloxacin Actaviksella on lievä tai keskinkertainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tietyt haittavaikutukset (esim. pyörrytys/ huimaus, uneliaisuus, näköhäiriöt) saattavat heikentää potilaan kykyä keskittyä ja reagoida, ja siten aiheuttaa vaaran tilanteissa, joissa näillä taidoilla on tärkeä merkitys (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

## **4.8 Haittavaikutukset**

Alla mainittu informaatio perustuu yli 5 000 potilaalla suoritetujen kliinisten tutkimusten tuloksiin ja laajaan kokemukseen markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on kuvattu alla olevan MedDRA-elinluokituksen perusteella. Yleisyys on määritelty käyttäen seuraavaa luokittelua:

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 arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Infektiot

Melko harvinaiset: Sieni-infektiot ja muiden resistenttien mikro-organismien lisääntyminen

### Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: leukopenia, eosinofilia

Harvinaiset: trombosytopenia, neutropenia

Hyvin harvinaiset: agranulosytoosi

Tuntematon: pansytopenia, hemolyyttinen anemia

### Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4). Anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot voivat joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

Tuntematon: yliherkkyys (ks. kohta 4.4.)

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: anoreksia

Hyvin harvinaiset: hypoglykemia, erityisesti diabeetikoilla (ks. kohta 4.4)

### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: unettomuus, hermostuneisuus

Harvinaiset: psyykinen häiriö, masennus, sekavuustila, agitaatio, levottomuus

Hyvin harvinaiset: psykoottiset reaktiot, jotka saattavat johtaa itselle vaaralliseen käyttäytymiseen, mukaan lukien itsemurha-ajatukset ja itsemurhariski (ks. kohta 4.4), hallusinaatio.

### Hermosto

Melko harvinaiset: huimaus, päänsärky, uneliaisuus

Harvinaiset: kouristukset, vapina, parestesiat

Hyvin harvinaiset: sensorinen tai sensomotorinen perifeerinen neuropatia, makuhäiriö mukaan lukien makuaistin puute, hajuaistin häiriöt mukaan lukien hajuaistin puute

### Silmät

Hyvin harvinaiset: näköhäiriö

### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: heitehuimaus

Hyvin harvinaiset: huonokuuloisuus

Tuntematon: tinnitus

### Sydän

Harvinaiset: takykardia

Tuntematon: kammioarytmia ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu lähinnä potilailla, joilla on riskitekijöitä QT-välin pidentymiselle), QT-välin pidentyminen sydänsähkökäyrässä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)

### Verisuonisto

Harvinaiset: hypotensio

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: bronkospasmi, hengenahdistus

Hyvin harvinaiset: allerginen pneumoniitti

### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ripuli, pahoinvointi

Melko harvinaiset: oksentelu, vatsakivut, ylävatsavaivat, ilmavaivat, ummetus

Harvinaiset: verinen ripuli, joka hyvin harvoin saattaa olla suolitulehduksen oire, mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti

### Maksa ja sappi

Yleiset: lisääntyneet maksaentsyymit (esim. ALAT/ASAT)

Melko harvinaiset: bilirubiinin lisääntyminen veressä

Hyvin harvinaiset: maksatulehdus

Tuntematon: keltaisuutta ja vaikeita maksavaurioita, mukaan lukien tapauksia akuutista maksan vajaatoiminnasta, on raportoitu levofloksasiinin käytön yhteydessä, ensisijaisesti potilailla, joilla on vaikeita perussairauksia (ks. kohta 4.4).

#### Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: ihottuma, kutina

Harvinaiset: urtikaria

Hyvin harvinaiset: angioneuroottinen edeema, valonyliherkkyysoireet

Tuntematon: toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, liikkahikoilu

Iho-limakalvoreaktiot saattavat joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: jännevammat (ks. kohta 4.4.), mukaan lukien tendiniitti (esim. akillesjänne), nivelkipu, lihaskipu

Hyvin harvinaiset: jänteen repeämä (ks. kohta 4.4). Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä 48 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta ja se voi olla molemminpuolinen. Lihashyökkäys, joka saattaa olla merkityksellinen myasthenia gravis -potilaille.

Tuntematon: rhabdomyolyysi

#### Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinaiset: veren kreatiniinin lisääntyminen

Hyvin harvinaiset: akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. johtuen interstitiaalisesta nefriitistä)

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: astenia

Hyvin harvinaiset: kuume

Tuntematon: kipu (mukaan lukien selkäkipu, rintakipu ja raajakivut)

#### Muita fluorokinoloneihin liitettyjä haittavaikutuksia ovat:

- ekstrapyramidaaliset oireet ja muut lihaskoordinaatioon liittyvät häiriöt
- allerginen verisuonitulehdus
- porfyriakohtaukset porfyriaa sairastavilla potilailla.

## **4.9 Yliannostus**

Eläimillä suoritetun toksisuuskokeiden tai supratherapeuttisilla annoksilla tehtyjen kliinisten farmakologisten tutkimusten perusteella tärkeimmät oireet levofloksasiinin akuutin yliannostuksen jälkeen ovat keskushermosto-oireet, kuten sekavuus, heitehuimaus, tajunnan häiriöt ja kouristelu, QT-ajan piteneminen sekä ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi ja limakalvovauriot.

Yliannostuksessa tulee antaa oireenmukaista hoitoa. EKG:tä on seurattava mahdollisen QT-ajan pitenemisen vuoksi. Antasideja voidaan käyttää suojaamaan mahalimakalvoa. Hemodialyysi, mukaan lukien peritoneaalidialyysi ja CAPD, eivät ole tehokkaita poistamaan levofloksasiinia elimistöstä. Spesifistä antidootia ei ole.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kinoliinijohdokset, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA12

Levofloksasiini on synteettinen fluorokinoloniryhmän mikrobilääke. Se on raseemisen ofloksasiinin S(-) enantiomeeri.

### Vaikutusmekanismi

Fluorokinoloniryhmän mikrobilääkkeenä, levofloksasiini vaikuttaa DNA-DNA-gyraasikompleksiin ja topoisomeraasi IV:ään.

### PK/PD -suhde

Levofloksasiinin bakterisidinen teho riippuu seerumin maksimipitoisuuden ( $C_{max}$ ) tai AUC:n ja pienimmän bakteerien kasvun estävän pitoisuuden (MIC) suhteesta.

### Resistenssimekanismi

Tärkein resistenssimekanismi johtuu *gyr-A*-mutaatiosta. Levofloksasiinilla on ristiresistenssiä *in vitro* muiden fluorokinolonien kanssa.

Vaikutusmekanismista johtuen levofloksasiinilla ei yleensä ole ristiresistenssiä muiden ryhmien bakteerilääkkeiden kanssa.

### Herkkyuden raja-arvot

EUCAST:n suosittelemat MIC-arvot levofloksasiinille, jotka erottavat herkät kannat vaihtelevan herkistä kannoista ja vaihtelevan herkät kannat resistentistä kannoista, on esitetty seuraavassa taulukossa MIC-testille (mg/l).

*EUCAST:n kliiniset MIC raja-arvot levofloksasiinille (2006-06-20):*

| <u>Patogeeni</u>   | <u>Herkät</u> | <u>Resistentit</u> |
|--|---------------|--------------------|
| Enterobakteerit  | ≤1 mg/l       | >2 mg/l            |
| <i>Pseudomonas spp.</i>                                    | ≤1 mg/l       | >2 mg/l            |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                                  | ≤1 mg/l       | >2 mg/l            |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                 | ≤1 mg/l       | >2 mg/l            |
| <i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>                          | ≤2 mg/l       | >2 mg/l            |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i>                            | ≤1 mg/l       | >2 mg/l            |
| <i>H. influenzae</i><br><i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup> | ≤1 mg/l       | >1 mg/l            |
| Raja-arvot, jotka eivät liity lajiin <sup>3</sup>          | ≤1 mg/l       | >2 mg/l            |

<sup>1</sup> S/I-raja-arvo nostettiin 1:stä 2:een, jotta välttyttäisiin asettamasta raja-arvoa ns. normaalipopulaatioon. Raja-arvot koskevat hoitoa suurilla annoksilla.

<sup>2</sup> Kannat, joiden MIC-arvot ovat suurempia kuin S/I-raja-arvot, ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Tällaisen isolaatin tunnistus ja antimikrobiset herkkyystestit on toistettava, ja jos tulos on varmennettu, pitää isolaatti toimittaa referenssilaboratorioon.

<sup>3</sup> Raja-arvot, jotka eivät liity lajeihin, on määritelty ensisijaisesti perustuen farmakokinetiikkaan/farmakodynamiikkaan ja ovat riippumattomia tiettyjen lajien MIC-jakaumasta. Näitä raja-arvoja käytetään vain lajeille, joille ei ole määritelty lajikohtaisia raja-arvoja eikä niitä tule käyttää lajeille, joille herkkyystestiä ei suositella tai jos ei voida riittävästi osoittaa kyseisen lajin olevan hyvä kohde (Enterococcus, Neisseria, Gram-negatiiviset anaerobit).

Seuraavat CLSI:n (Clinical And Laboratory Standards Institute, aiemmin NCCLS) suosittelemat MIC-arvot levofloksasiinille, jotka erottavat herkät kannat vaihtelevan herkistä kannoista ja vaihtelevan herkät kannat resistenteistä kannoista on esitetty seuraavassa taulukossa MIC-testaukselle (mikrog/ml) ja kiekkomenetelmälle (alueen halkaisija [mm] käyttäen 5 mikrog levofloksasiiniekkoa).

CLSI:n suosittelemat MIC raja-arvot ja kiekkomenetelmän raja-arvot levofloksasiinille (M100-S17, 2007):

| <u>Patogeeni</u>   | <u>Herkät</u>        | <u>Resistentit</u>   |
|--|----------------------|----------------------|
| Enterobakteerit  | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| Muut kuin enterobakteerit                                  | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                                  | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                        | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                 | ≤ 1 µg/ml<br>≥ 19 mm | ≥ 4 µg/ml<br>≤ 15 mm |
| <i>Enterococcus spp.</i>                                   | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| <i>H. influenzae</i><br><i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup> | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm |                      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                            | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |
| Beetahemolyyttinen streptokokki                            | ≤ 2 µg/ml<br>≥ 17 mm | ≥ 8 µg/ml<br>≤ 13 mm |

<sup>1</sup> Resistenttien kantojen puuttuminen tai vähäinen esiintymisen mahdollistaa vain luokan ”herkät” määrittämisen. Kannoille, joiden tulokset viittaisivat luokkaan ”ei-herkät” organismin tunnistaminen ja antimikrobinen herkkyystestien tulos pitäisi varmentaa viitelaboratoriossa käyttäen CLSI:n mukaista laimennosmenetelmää.

#### Antibakteerinen kirjo

Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan kuluessa määrätyille lajeille ja paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Asiantuntijan mielipidettä on kysyttävä tarvittaessa, kun resistenssiä esiintyy paikallisesti siten, että aineen käyttö ainakin joissakin infektioityypeissä on kyseenalaista.

#### Yleisesti herkät lajit

##### Aerobiset Gram-positiiviset bakteerit

*Staphylococcus aureus* \* metisilliiniherkkä

*Staphylococcus saprophyticus*

Streptokokki, C- ja G-ryhmät

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae* \*

*Streptococcus pyogenes* \*

##### Aerobiset Gram-negatiiviset bakteerit

*Burkholderia cepacia* \*\*

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

Anaerobiset bakteerit

*Peptostreptococcus*

Muut

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

Lajit, joille hankittu resistenssi voi olla ongelma

Aerobiset Gram-positiiviset bakteerit

*Enterococcus faecalis* \*  
*Staphylococcus aureus* metisilliiniresistentti  
*Staphylococcus spp* koagulaasinegatiiviset

Aerobiset Gram-negatiiviset bakteerit

*Acinetobacter baumannii* \*  
*Citrobacter freundii* \*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter agglomerans*  
*Enterobacter cloacae* \*  
*Escherichia coli* \*  
*Morganella morganii* \*  
*Proteus mirabilis*\*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa*\*  
*Serratia marcescens* \*

Anaerobiset bakteerit

*Bacteroides fragilis*  
*Bacteroides ovatus* \*\*  
*Bacteroides thetaiotamicron* \*\*  
*Bacteroides vulgatus* \*\*  
*Clostridium difficile* \*\*

\* Kliininen teho on osoitettu herkille isolaateille hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa.

\*\* Luontaisesti vaihtelevan herkkä.

### Muuta

*P. aeruginosan* aiheuttama sairaalainfektio voi vaatia yhdistelmähoitoa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Oraalisesti annettuna levofloksasiini imeytyy nopeasti ja lähes täysin. Huippupitoisuudet saavutetaan tunnin kuluessa. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Ruoka ei juuri vaikuta levofloksasiinin imeytymiseen.

### Jakaantuminen

Noin 30 - 40 % levofloksasiinista sitoutuu seerumin proteiineihin. Levofloksasiinin 500 mg kerta-annos toistuvassa annostelussa osoitti vähäistä kumulaatiota. Annoksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa levofloksasiinilla esiintyy vähäistä ennakoitavaa kumulaatiota. Vakaa tila saavutetaan kolmen vuorokauden kuluessa.

### Penetraatio kudoksiin ja elimistön nesteisiin

#### *Penetraatio keuhkojen limakalvoihin, epiteeliä peittävään nesteeseen (ELF)*

Maksimaaliset levofloksasiinipitoisuudet keuhkojen limakalvolla ja epiteeliä peittävässä nesteessä 500 mg oraalisen annoksen jälkeen olivat 8,3 mikrog/ml ja vastaavasti 10,8 mikrog/ml. Nämä saavutettiin noin tunti annoksen ottamisesta.

#### *Penetraatio keuhkokudokseen*

Levofloksasiinin maksimipitoisuudet keuhkokudoksessa 500 mg oraalisen annoksen jälkeen olivat noin 11,3 mikrog/g ja ne saavutettiin 4 - 6 tuntia annoksen ottamisesta. Pitoisuudet keuhkokudoksessa ylittivät jatkuvasti plasmapitoisuudet.

#### *Penetraatio rakkulanesteeseen*

Levofloksasiinin maksimipitoisuudet, noin 4,0 ja 6,7 mikrog/ml, rakkulanesteessä saavutettiin 2 - 4 tunnissa kolmen vuorokauden hoidossa annoksilla 500 mg kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa vastaavasti.

#### *Penetraatio selkäydinnesteeseen*

Levofloksasiini kulkeutuu heikosti selkäydinnesteeseen.

#### *Penetraatio eturauhaskudokseen*

500 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 3 vuorokautta annetun levofloksasiiniannoksen jälkeen pitoisuuksien keskiarvot eturauhaskudoksessa olivat 8,7 mikrog/g, 8,2 mikrog/g ja 2,0 mikrog/g vastaavasti 2 tunnin, 6 tunnin ja 24 tunnin jälkeen. Pitoisuus prostatassa/plasmassa suhteen keskiarvo oli 1,84.

#### *Pitoisuus virtsassa*

Keskimääräiset pitoisuudet virtsassa 8 - 12 tuntia levofloksasiinin 150 mg:n, 300 mg:n tai 500 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen olivat 44 mg/l, 91 mg/l ja 200 mg/l, vastaavasti.

### Biotransformaatio

Levofloksasiini metaboloituu hyvin vähän. Päämetaboliitit ovat desmetyyli-levofloksasiini ja levofloksasiini-N-oksidi. Nämä metaboliitit vastaavat alle 5 % virtsaan eritetystä annoksesta. Levofloksasiini on stereokemiallisesti stabiili eikä läpikäy kiraalista inversiota.

### Eliminaatio

Oraalisen ja iv-annon jälkeen levofloksasiini eliminoituu suhteellisen hitaasti plasmasta ( $t_{1/2} = 6 - 8$  h). Erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta (> 85 % annoksesta).

Farmakokinetiikassa ei ole suuria eroja levofloksasiinin oraalisen ja iv-annon välillä, osoittaen, että oraalinen ja IV-reitti ovat samanarvoiset.

### Lineaarisuus

Levofloksasiinin pitoisuus on suoraan verrannollinen annokseen annosalueella 50 - 600 mg.

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Levofloksasiinin farmakokinetiikkaan vaikuttaa munuaistoiminnan heikkeneminen. Munuaisten toiminnan heiketessä eliminaatio munuaisten kautta ja puhdistuma pienenevät, ja eliminaation puoliintumisaika pitenee kuten alla oleva taulukko osoittaa:

|                    |      |         |         |
|--------------------|------|---------|---------|
| $Cl_{cr}$ (ml/min) | < 20 | 20 - 40 | 50 - 80 |
| $Cl_R$ (ml/min)    | 13   | 26      | 57      |
| $t_{1/2}$ (h)      | 35   | 27      | 9       |

### Iäkkäät potilaat

Levofloksasiinin kinetiikka ei merkittävästi eroa nuorilla ja iäkkäillä, paitsi tapauksissa, joihin liittyy ero kreatiniinipuhdistumassa.

### Sukupuolierot

Erilliset analyysit nais- ja mieskoehenkilöille eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä sukupuolieroja levofloksasiinin farmakokinetiikassa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Akuutti toksisuus

Keskimmääiset  $LD_{50}$ -arvot levofloksasiinin oraalisen annostuksen jälkeen hiirillä ja rotilla olivat alueella 1 500 - 2 000 mg/kg. Levofloksasiinin 500 mg/kg annoksella oraalisesti apinoilla ei ollut oksentelun lisäksi juuri muita vaikutuksia.

### Toistetun annostelun toksisuus

Rotilla ja apinoilla on tehty 1 ja 6 kk kestäneitä tutkimuksia, joissa nenä- mahaletkulla on annettu lääkeainetta. Annokset olivat 50, 200, 800 mg/kg/vrk ja 20, 80, 320 mg/kg/vrk 1 ja 6 kuukauden ajan rotille, ja 10, 30, 100 mg/kg/vrk ja 10, 25, 62,5 mg/kg/vrk 1 ja 6 kuukauden ajan apinoilla.

Vaste hoitoon oli vähäistä rotilla, joilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia annoksella joka oli 200 mg/kg/vrk tai sitä suurempi. Vaste ilmeni ruoan kulutuksen vähenemisenä ja hieman muuttuneina hematologisina ja biokemiallisina parametreina. "Ei havaittuja haittavaikutuksia tasoksi" (NOEL) osoittautui näissä tutkimuksissa 200 mg/kg/vrk 1 kuukauden jälkeen ja 20 mg/kg/vrk 6 kuukauden jälkeen.

Toksisuus apinalle oraalisen annostelun jälkeen oli minimaalinen. 100 mg/kg/vrk annoksella ilmeni painonlaskua, salivaatiota, ripulia ja virtsan pH-arvojen laskua joillakin eläimillä. 6 kuukauden tutkimuksessa ei havaittu toksisuutta. NOEL-tasoksi osoittautui 30 mg/kg/vrk 1 kuukauden jälkeen ja 62,5 mg/kg/vrk 6 kuukauden jälkeen.

6 kuukauden tutkimuksessa NOEL-tasoksi osoittautui rotilla 20 mg/kg/vrk ja apinoilla 62,5 mg/kg/vrk.

#### Lisääntymistoksisuus

Levofloksasiini ei aiheuttanut fertiliteetin tai lisääntymiskäyttäytymisen heikkenemistä rotilla jopa oraaliseen annokseen 360 mg/kg/vrk asti tai iv-annokseen 100 mg/kg/vrk asti.

Levofloksasiini ei ollut teratogeeninen rotilla oraalilla annoksilla jopa 810 mg/kg/vrk ja tai iv-annoksina 160 mg/kg/vrk asti. Teratogeenisuutta ei havaittu annettaessa kaneille oraalisia annoksia aina 50 mg/kg/vrk asti tai iv-annoksia 25 mg/kg/vrk asti.

Levofloksasiinilla ei ollut vaikutusta fertiliteettiin ja sen ainoa vaikutus sikiöön oli viivästynyt kehittyminen emoon kohdistuvan toksisuuden vuoksi.

#### Genotoksisuus

Levofloksasiini ei indusoinut geenimutaatioita bakteeri- tai nisäkäsoluissa, mutta indusoi kromosomipoikkeamia kiinalaisen hamsterin keuhkosoluissa (CHL) *in vitro* pitoisuuksina 100 mikrog/ml tai enemmän, ilman metabolista aktivaatiota. *In vivo* -kokeet (mikrotumatesti, sisarkromatidin vaihtuminen, suunnittelematon DNA-synteesi, dominantit letaalit testit) eivät antaneet viitteitä genotoksisuudesta.

#### Fototoksisuus

Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin fototoksista aktiivisuutta vain hyvin suurten oraalisten ja iv-annosten jälkeen. Levofloksasiini ei ollut genotoksinen fotomutageenisyyttutkimuksissa ja se vähensi kasvainten kehittymistä fotokarsinogeenisyystutkimuksissa.

#### Karsinogeenisuus

Merkkejä karsinogeenisuudesta ei saatu kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa rotilla annettaessa ravinnossa 0, 10, 30 tai 100 mg/kg/vrk.

#### Niveltoksisuus

Kuten muutkin fluorokinolonit, levofloksasiini vaikutti rustoihin (rakkulat ja ontelot) rotilla ja koirilla. Nämä havainnot olivat merkittävämpiä nuorilla eläimillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Natriumstearyylifumaraatti

Krospovidoni

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Kopovidoni

Silikoitu mikrokiteinen selluloosa (98 % mikrokiteistä selluloosaa ja 2 % kolloidista piidioksidia)

#### Tabletin kalvopäällyste:

Opadry II, vaaleanpunainen (laktoosimonohydraatti, hypromelloosi 15 cP, titaanidioksidi (E171), triasetiini, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172))

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Al/PVC-läpipainopakkaukset: 3, 5, 7, 10, 20, 50 tai 100 tablettia.

HDPE-tablettipurkki, jossa LDPE-korkki: 10, 50 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76 - 78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 27187

500 mg: 27188

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.4.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.4.2011