

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofloxacin Orion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää levofloksasiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 500 mg:aa levofloksasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Vaaleanpersikan värinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 16,2 mm ja leveys 8,1 mm. Tabletin kummallakin puolella on jakourre. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”J” ja ”500” jakourteen erottamina.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- äkillinen bakteerien aiheuttama sivuontelotulehdus
- keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien
- avohoitokeuhkokuume
- komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset
- komplisoitumaton kystiitti (ks. kohta 4.4).

Levofloxacin Orion -valmistetta tulee käyttää edellä mainittujen infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.

- akuutti pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatietulehdukset (ks. kohta 4.4)
- pitkäaikainen bakteerien aiheuttama eturauhastulehdus
- inhalaatiopernarutto: estohoito altistumisen jälkeen ja parantava hoito (ks. kohta 4.4).

Levofloxacin Orion -tableteilla voidaan täydentää myös sellaisten potilaiden hoitoa, joiden tilan on osoitettu paranevan laskimoon annetun levofloksasiinin aloitushoidon aikana.

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Levofloxacin Orion -tabletti otetaan kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annostus riippuu infektion tyypistä ja vaikeusasteesta sekä oletetun taudinaiheuttajan herkkydestä.

Levofloxacin Orion -tableteilla voidaan täydentää myös sellaisten potilaiden hoitoa, joiden tilan on osoitettu paranevan laskimoon annetun levofloksasiinin aloitushoidon aikana; parenteraalinen ja suun

kautta otettava valmiste ovat biologisesti samanarvoisia, joten potilaalle voidaan käyttää samaa annostusta.

### Annostus

Levofloxacin Orion -tabletin annostuksesta voidaan antaa seuraavat suositukset:

Potilaat, jonka munuaistoiminta on normaalia (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min)

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Vuorokausiannos (vaikcusasteen mukaan)</b>	<b>Hoidon kesto (vaikcusasteen mukaan)</b>
Akillinen bakteerien aiheuttama sivuontelotulehdus	500 mg kerran vuorokaudessa	10–14 vrk
Keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vrk
Avohoitopneumonia	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vrk
Akuutti pyelonefriitti	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset	500 mg kerran vuorokaudessa	7–14 vrk
Komplisoitumaton kystiitti	250 mg kerran vuorokaudessa	3 vrk
Pitkäaikainen bakteerien aiheuttama eturauhastulehdus	500 mg kerran vuorokaudessa	28 vrk
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vrk
Inhalaatiopernarutto	500 mg kerran vuorokaudessa	8 viikkoa

### Erytisryhmät

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min)

	<b>Annostus</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Kreatiniinipuhdistuma</b>	<i>ensimmäinen annos:</i> 250 mg	<i>ensimmäinen annos:</i> 500 mg	<i>ensimmäinen annos:</i> 500 mg
50–20 ml/min	<i>sitten:</i> 125 mg/24 h	<i>sitten:</i> 250 mg/24 h	<i>sitten:</i> 250 mg/12 h
19–10 ml/min	<i>sitten:</i> 125 mg/48 h	<i>sitten:</i> 125 mg/24 h	<i>sitten:</i> 125 mg/12 h
< 10 ml/min (myös hemodialyysi ja CAPD) <sup>1</sup>	<i>sitten:</i> 125 mg/48 h	<i>sitten:</i> 125 mg/24 h	<i>sitten:</i> 125 mg/24 h

<sup>1</sup> Lisäannoksia ei tarvita hemodialyysin eikä jatkuvan vatsaontelohuuhtelun (CAPD) jälkeen.

Tätä valmistetta ei voida käyttää, mikäli tarvitaan suositeltu 125 mg:n annos. On kuitenkin olemassa valmisteita, joiden vahvuus on alle 250 mg.

### Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, koska levofloksasiini ei metaboloidu merkityksellisessä määrin maksassa ja erittyy pääasiassa munuaisteitse.

### lääkkäät potilaat

lääkkään potilaan annosta tarvitsee muuttaa vain, jos munuaistoiminta antaa siihen aiheutta (ks. kohta 4.4 ”Jännetulehdus ja jännerepeämä” ja ”QT-ajan piteneminen”).

## Pediatriset potilaat

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

### Antotapa

Levofloksasiinitabletit on nieltävä kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Tabletin voi jakaa jakourteesta annoksen sovittamiseksi. Tabletit voi ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Levofloksasiinitabletit on otettava vähintään kaksi tuntia ennen seuraavia aineita tai kaksi tuntia niiden jälkeen, koska muuten levofloksasiinin imeytyminen voi heikentyä (ks. kohta 4.5): rautasuolat, sinkkisuolat, magnesiumia tai alumiinia sisältävät haponestolääkkeet, didanosiiini (*vain didanosiiinivalmisteet, joiden puskurointiaine sisältää alumiinia tai magnesiumia*) ja sukralfaatti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Levofloksasiinia ei saa käyttää:

- potilaalle, jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- epileptikolle
- potilaalle, jolla on ollut fluorokinolonin antoon liittyviä jännevaivoja
- lapselle tai kasvavalle nuorelle
- raskaana olevalle naiselle
- imettävälle naiselle.

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

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

Metisilliinille vastustuskykyinen *S. aureus* on hyvin todennäköisesti ristiresistentti fluorokinolonien, myös levofloksasiinin, kanssa. Siksi levofloksasiinia suositellaan tiedossa olevan tai epäillyn MRSA-infektion hoitoon vain, jos mikrobin herkkyys levofloksasiinille on vahvistettu laboratoriotutkimuksella (ja MRSA-infektioiden hoitoon tavallisesti suositeltuja bakteerilääkkeitä ei pidetä sopivina).

Levofloksasiinilla voidaan hoitaa äkillistä bakteerien aiheuttamaa sivuontelotulehdusta ja keuhkohtaumataudin akuuttia pahenemista, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien silloin, kun nämä infektiot on diagnosoitu riittävällä tavalla.

Virtsatieinfektioiden yleisimmän aiheuttajan *E. colin* vastustuskyky fluorokinoloneille vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkettä määräävän lääkärin on huomioitava paikalliset esiintyvyydet *E. colin* vastustuskyvystä fluorokinoloneille.

Inhalaatiopernarutto: Käyttö ihmiselle perustuu pernaruttobakteerin (*Bacillus anthracis*) *in vitro* -herkkyystietoihin, eläintutkimusten tietoihin ja vähäiseen ihmisiä koskevaan tietoon. Hoitavan lääkärin on noudatettava kansallisia ja/tai kansainvälisiä pernaruton hoitosuosituksia.

### Pitkittyneet, toimintakykyä häiritsevät ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häiritseviä ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Levofloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan

haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

### Jännetulehdus 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, potilailla, jotka saavat levofloksasiinia 1 000 mg vuorokaudessa, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteeseen saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä. Iäkkään potilaan vuorokausiannosta on muutettava kreatiniinipuhdistuman (ks. kohta 4.2) perusteella. Jos tällaiselle potilaalle määrätään levofloksasiinia, häntä on seurattava tarkoin. Jos jännetulehduksen oireita ilmenee, potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin.

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

### *Clostridium difficile*en liittyvä sairaus

Levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen (myös useiden viikkojen kuluttua hoidon lopettamisesta) ilmenevä ripuli, etenkin vaikea, pitkittynyt ja/tai verinen ripuli, voi viitata *Clostridium difficile*en liittyvään sairauteen (CDAD). Sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan; vaikein muoto on pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8). Tämän diagnoosin mahdollisuus on siis tärkeää ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy vakava ripuli levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos CDAD:tä epäillään tai sen diagnoosi vahvistuu, levofloksasiinin käyttö on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito viiveettä. Antiperistalttiset lääkkeet ovat tässä kliinisessä tilanteessa vasta-aiheisia.

### Kouristuskohtauksille alttiit potilaat

Kinolonit saattavat madaltaa kohtauskynnystä ja laukaista kouristuskohtauksia. Levofloksasiinia ei saa antaa potilaalle, jolla on anamneesissa epilepsia (ks. kohta 4.3). Muiden kinolonien tavoin myös levofloksasiinin käytössä on oltava äärimmäisen varovainen, jos potilas on altis saamaan kouristuskohtauksia tai potilas käyttää samanaikaisesti kouristuslääkettä alentavaa lääkeainetta, kuten teofylliiniä (ks. kohta 4.5). Jos potilas saa kouristuskohtauksen (ks. kohta 4.8), levofloksasiinihoito on lopetettava.

### Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Jos potilaalla on piilevä tai todettu glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, kinoloni-bakteerilääkkeen anto voi altistaa potilaan hemolyyttisille reaktioille. Jos tällainen potilas tarvitsee levofloksasiinia, häntä on seurattava mahdollisen hemolyysin ilmenemisen varalta.

### Heikentynyt munuaistoiminta

Koska levofloksasiini erittyy pääasiassa munuaisteitse, Levofloxacin Orion -annosta on muutettava, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

### Yliherkkyysoireet

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia yliherkkyysoireitä (esim. angioedeema, joka voi edetä anafylaktiseksi sokiksi), jotka toisinaan ilmenevät aloitusannoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaan on tällöin lopetettava hoito heti ja otettava yhteyttä omaan tai päivystävään lääkäriin, joka aloittaa asianmukaisen ensihoidon.

## 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 vaihtoehtoista 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

Muiden kinolonien tavoin levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu verensokeritasapainon häiriöitä, mukaan lukien sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa, tavallisesti diabeetikoilla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti suun kautta otettavaa diabeteslääkevalmistetta (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Joillakin potilailla on ilmoitettu hypoglykeeminen kooma. Diabeetikoille suositellaan verensokerin tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.8).

## Valolle herkistymisen ehkäisy

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu valolle herkistymistä (ks. kohta 4.8). Valolle herkistymisen ehkäisemiseksi on suositeltavaa välttää tarpeetonta altistumista voimakkaalle auringonvalolle tai keinotekoiselle ultraviolettisäteilylle (esim. UV-lamppu, solarium) hoidon aikana ja 48 tunnin ajan sen päättymisestä.

## K-vitamiiniantagonistihoido

Levofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariinin) yhteiskäyttö voi suurentaa hyytymiskokeiden (protrombiiniaika ja INR-arvo) tuloksia ja/tai lisätä verenvuotoa, joten potilaalle on tehtävä hyytymiskokeita näiden lääkkeiden samanaikaisessa annossa (ks. kohta 4.5).

## Psykoottiset reaktiot

Psykoottisia reaktioita on ilmoitettu kinoloneja, myös levofloksasiinia, saaneilla potilailla. Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa reaktiot ovat edenneet itsemurha-ajatuksiksi ja potilaalle itselleen vaaraa aiheuttavaksi käyttäytymiseksi, joskus jo levofloksasiinin kerta-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy tällaisia reaktioita, levofloksasiinihoito on lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin. Varovaisuutta suositellaan, jos levofloksasiinia aiotaan käyttää potilaalle, joka on psykoottinen tai jolla on anamneesissa psyykinen sairaus.

## QT-ajan piteneminen

Varovaisuutta on noudatettava fluorokinolonien, myös levofloksasiinin, käytössä, jos potilaalla tiedetään olevan QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä, esimerkiksi:

- synnynnäinen pitkä QT-ajan oireyhtymä
- samanaikainen hoito QT-aikaa tunnetusti pidentävällä lääkkeellä (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet)
- korjaamaton elektrolyyttitasapainon häiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

QTc-aikaa pidentävät lääkitykset voivat vaikuttaa voimakkaammin iäkkäisiin ja naispotilaisiin. Siksi varovaisuutta on noudatettava fluorokinolonien, myös levofloksasiinin, käytössä tällaiselle potilaalle. (Ks. kohdat 4.2 Iäkkäät potilaat, 4.5, 4.8 ja 4.9).

## Aortan aneurysma ja dissekaatio

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonien käytämisen jälkeen etenkin vanhemmilla ihmisillä.

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa aortan aneurysman tai dissekaation (esimerkiksi Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi).

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

## Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja, myös levofloksasiinia, saaneilla potilailla on raportoitu mahdollisesti nopeastikin alkavaa sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta (ks. kohta 4.8). 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

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksakuolioita, myös kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, ensisijaisesti potilailla, joilla on jokin vaikea perussairaus, esimerkiksi sepsis (ks. kohta 4.8). Potilasta on kehoitettava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos hänellä ilmenee maksasairauden oireita tai löydöksiä, kuten ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, virtsan tummenemista, kutinaa tai vatsan aritusta.

## Myasthenia graviksen paheneminen

Fluorokinolonit, myös levofloksasiini, salpaavat hermo-lihasliitosta ja saattavat pahentaa *myasthenia gravis* -potilaan lihasheikkoutta. Fluorokinolonien käyttöön *myasthenia gravis* -potilaalle on valmisteen markkinoille tulon jälkeen yhdistetty vakavia haittavaikutuksia, myös kuolemantapauksia ja hengitystä tukevan hoidon tarvetta. Levofloksasiinia ei suositella potilaalle, jonka tiedetään sairastaneen *myasthenia gravista*.

## Näköhäiriöt

Jos potilaan näkökyky heikkenee tai hänellä ilmenee mitä tahansa silmävaikutuksia, on heti konsultoitava silmälääkärää (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

## Superinfektio

Levofloksasiinin käyttö, etenkin pitkäkestoisesti, voi aiheuttaa sille ei-herkkien mikrobien liikakasvua. Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

## Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

Levofloksasiinihoito voi aiheuttaa virtsan opiaattimäärityksessä väärän positiivisen tuloksen. Opiaattiseulan positiivinen tulos on ehkä vahvistettava jollakin tarkemmalla menetelmällä.

Levofloksasiini saattaa estää *Mycobacterium tuberculosis* -mikrobin kasvun ja siten aiheuttaa väärän negatiivisen tuloksen tuberkuloosin bakteriologisessa diagnoosissa.

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

##### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Levofloxacin Orion -valmisteeseen

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

Levofloksasiinin imeytyminen vähenee merkittävästi, jos Levofloxacin Orion -tablettien kanssa annetaan samanaikaisesti rautasuoloja, magnesiumia tai alumiinia sisältäviä antasiditeja tai didanosiiiniä (vain didanosiiinivalmisteet, joiden puskurointiaine sisältää alumiinia tai magnesiumia).

Fluorokinolonien anto samanaikaisesti sinkkiä sisältävien monivitamiinivalmisteiden kanssa vaikuttaa vähentävän suun kautta annettavien fluorokinolonien imeytymistä. Kahden- tai kolmenarvoisia kationeja sisältävät valmisteet, kuten rautasuolat, sinkkisuolat, magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit tai didanosiiini (vain didanosiiinivalmisteet, joiden puskurointiaine sisältää alumiinia tai magnesiumia), on suositeltavaa ottaa 2 tuntia ennen Levofloxacin Orion -tabletin ottamista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Kalsiumsuolat vaikuttavat suun kautta annettavan levofloksasiinin imeytymiseen vain hyvin vähän.

##### *Sukralfaatti*

Levofloxacin Orion -tablettien biologinen hyötyosuus pienenee merkittävästi yhteisannossa sukralfaatin kanssa. Jos potilas tarvitsee sekä sukralfaattia että Levofloxacin Orion -valmistetta, sukralfaatti on parasta antaa 2 tuntia Levofloxacin Orion -tabletin jälkeen (ks. kohta 4.2).

##### *Teofylliini, fenbufeeni tai muut tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)*

Levofloksasiinilla ei todettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia teofylliinin kanssa kliinisessä tutkimuksessa. Kinolonien ja teofylliinin, tulehduskipulääkkeiden tai muiden kouristuskohtausten kynnystä madaltavien lääkkeiden samanaikainen anto saattaa kuitenkin madaltaa aivoperäisen kouristuskohtauksen kynnystä.

Levofloksasiinipitoisuus oli 13 % suurempi samanaikaisessa annossa fenbufeenin kanssa kuin yksinään annettuna.

##### *Probenesidi ja simetidiini*

Probenesidi ja simetidiini vaikuttavat levofloksasiinin eliminaatioon tilastollisesti merkittävästi. Simetidiini pienensi levofloksasiinin munuaispuhdistumaa 24 % ja probenesidi 34 %. Tämä johtuu siitä, että sekä simetidiini että probenesidi pystyvät estämään levofloksasiinin erittymisen munuaistiehyiden kautta. Tutkimuksessa testattujen annosten tilastollisesti merkittävillä kineettisillä eroilla ei kuitenkaan todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Varovaisuutta on noudatettava levofloksasiinin yhteisannossa sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat erittymiseen munuaistiehyiden kautta, kuten probenesidi ja simetidiini, erityisesti jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt.

##### *Muut merkitykselliset tiedot*

Kliinisen farmakologian tutkimusten mukaan levofloksasiinin anto yhdessä kalsiumkarbonaatin, digoksiinin, glibenklamidin tai ranitidiinin kanssa ei vaikuttanut levofloksasiinin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi.

## Levofloxacin Orion -tablettien vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

### Siklosporiini

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

### K-vitamiiniantagonistit

Samanaikaisesti levofloksasiinilla ja K-vitamiiniantagonisteilla (esim. varfariinilla) hoidetuilla potilailla on ilmoitettu hyytymiskokeiden (protrombiiniaika, INR-arvo) tulosten suurenemista ja/tai mahdollisesti vaikeaa verenvuotojen lisääntymistä. K-vitamiiniantagonistia saavaa potilasta on siis tarkkailtava hyytymiskokein (ks. kohta 4.4).

### QT-aikaa tunnetusti pidentävät lääkkeet

Muiden fluorokinolonien tavoin varovaisuutta on noudatettava levofloksasiinin käytössä potilaalle, joka saa jotakin QT-aikaa tunnetusti pidentävää lääkevalmistetta (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet) (ks. kohta 4.4 QT-ajan piteneminen).

### Muut merkitykselliset tiedot

Levofloksasiini ei vaikuttanut farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa teofylliinin (CYP1A2:n testisubstraatti) farmakokinetiikkaan eli se ei estä CYP1A2:n toimintaa.

### Muunlaiset yhteisvaikutukset

#### Ruoka

Kliinisesti merkityksellistä yhteisvaikutusta ruuan kanssa ei ole. Levofloxacin Orion -tabletteja voi siis ottaa ruokailusta riippumatta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

Levofloksasiinia ei saa käyttää raskausaikana, koska ihmistä koskevia tietoja ei ole ja kokeelliset tiedot viittaavat riskiin, että fluorokinolonit voivat vaurioittaa kasvavan elimistön kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

### Imetys

Levofloxacin Orion -valmisteen käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana. Ei ole riittävästi tietoa levofloksasiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta muut fluorokinolonit erittyvät kuitenkin rintamaitoon. Levofloksasiinia ei saa käyttää imetysaikana, koska ihmistä koskevia tietoja ei ole ja kokeelliset tiedot viittaavat riskiin, että fluorokinolonit voivat vaurioittaa kasvavan elimistön kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

### Hedelmällisyys

Levofloksasiini ei heikentänyt rottien hedelmällisyyttä eikä lisääntymiskykyä.



## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin haittavaikutukset (esim. heite-/kiertohuimaus, uneliaisuus, näköhäiriöt) saattavat heikentää potilaan keskittymis- ja reaktiokykyä ja siten aiheuttaa riskin tilanteissa, joissa nämä kyvyt ovat erityisen tärkeitä (esim. ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita).

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat tiedot perustuvat yli 8 300 potilaan kliinisiin tutkimustuloksiin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatuun laajaan kokemukseen.

Esiintymistiheyksien määritelmät:

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 esiintymistiheysluokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Einluokka	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		sieni-infektio, myös kandidainfektio taudinaiheuttajien vastustuskyky		
Veri ja imukudos		leukopenia eosinofilia	trombosytopenia neutropenia	pansytopenia agranulosytoosi hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			angioedeema yliherkkyys (ks. kohta 4.4)	anafylaktinen sokki <sup>a</sup> anafylaktoidi sokki <sup>a</sup> (ks. kohta 4.4)
Umpieritys			antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		ruokahaluttomuus	hypoglykemia, erityisesti diabeetikoilla (ks. kohta 4.4)	hyperglykemia hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt <sup>b</sup>	unettomuus	ahdistuneisuus sekavuustila hermostuneisuus	psykoottiset reaktiot (joihin liittyy esim. aistiharha, vainoharhaisuus) masennus agitaatio poikkeavat unet painajaisunet	psykoottiset häiriöt, joihin liittyy potilasta itseään vahingoittava käytös, myös itsemurha- ajatukset tai -yritykset (ks. kohta 4.4)
Hermosto <sup>b</sup>	päänsärky huimaus	uneliaisuus vapina makuaisin muutokset	konvulsio (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) tuntoharhat	perifeerinen sensorinen neuropatia (ks. kohta 4.4) perifeerinen sensomotorinen

				neuropatia (ks. kohta 4.4) hajuhaarhat, myös hajuaistin menetys dyskinesia ekstrapyramidaalinen häiriö makuuainmenetys pyörtyminen hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu
Silmät <sup>b</sup>			näköhäiriöt, kuten näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	ohimenevä näön menetys (ks. kohta 4.4), uveiitti
Kuulo ja tasapainoelin <sup>b</sup>		kiertohuimaus	tinnitus	kuulohäiriöt kuulon heikkeneminen
Sydän			takykardia, sydämentykytys	kammioeräinen takykardia, joka saattaa johtaa sydämenpysähdykseen kammioeräinen rytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia (jota ilmoitetaan pääasiassa potilailla, joilla on QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä), QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto			hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus		bronkospasmi allerginen keuhkotulehdus
Ruuansulatuselimestö	ripuli oksentelu pahoinvointi	vatsakipu ruuansulatushäiriöt ilmavaivat ummetus		ripuli – verinen, joka voi joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa olla merkki enterokoliitista, myös pseudomembranoottisesta koliitista (ks. kohta 4.4) haimatulehdus
Maksa ja sappi	maksaentsyymiarvojen (ALAT/ASAT, alkalinen fosfataasi, GT) suureneminen	veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen		keltaisuus ja vaikea maksavaurio, myös joissakin tapauksissa kuolemaan johtanut äkillinen maksan vajaatoiminta, ensisijaisesti vaikeaa perussairautta sairastavilla (ks. kohta 4.4) maksatulehdus

Iho ja ihonalainen kudosa <sup>c</sup>		ihottuma kutina nokkosihottuma liikahikoilu	yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), toistopunoittuma	toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens–Johnsonin oireyhtymä <i>erythema multiforme</i> valoherkkyysoireyhtymä (ks. kohta 4.4) leukosytoklastinen verisuonitulehdus suutulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos <sup>b</sup>		nivelkipu lihaskipu	jännevaivat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), myös jännetulehdus (esim. akillesjänne) lihashyppäisy, joka voi olla merkityksellistä <i>myasthenia gravista</i> sairastavalle (ks. kohta 4.4)	rabdomyolyysi jännerepeämä (esim. akillesjänne) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) nivelsiteen repeämä lihasserepeämä niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaalisen nefriitin vuoksi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat <sup>b</sup>		voimattomuus	kuume	kipu (myös selkä-, rinta- ja raajakipu)

<sup>a</sup> Jo ensimmäisen annoksen jälkeen voi joskus ilmetä anafylaktisia tai niiden kaltaisia reaktioita.

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

<sup>c</sup> Jo ensimmäisen annoksen jälkeen voi joskus ilmetä limakalvo- ja ihoreaktioita.

Muita fluorokinolonien antoon yhdistettyjä haittavaikutuksia:

- porfyriakohtaukset porfyriaa sairastavilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Eläimille tehtyjen toksisuustutkimusten ja hoitoannoksia suuremmilla annoksilla tehtyjen kliinisten farmakologian tutkimusten perusteella Levofloxacin Orion -tablettien äkillisen yliannostuksen tärkeimmät odotettavissa olevat merkit ovat keskushermoston oireita, kuten sekavuus, heitehuimaus,

tajunnan tason heikkeneminen ja kouristuskohtaukset, QT-ajan piteneminen ja ruuansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi ja limakalvoahaumat.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu keskushermoston vaikutuksia, mukaan lukien sekavuustilat, konvulsiot, aistiharhat ja vapina.

Mahdollista yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti. Potilaan EKG-käyrää on seurattava QT-ajan pitenemisriskin vuoksi. Mahalaukun limakalvoa voidaan suojata antasideilla. Sen paremmin hemodialyysi, peritoneaalidialyysi kuin CAPD:kään eivät poista levofloksasiinia elimistöstä tehokkaasti. Spesifistä vastalääkettä ei ole.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, kinoliinijohdokset, fluorokinolonit, levofloksasiini. ATC-koodi: J01MA12

Levofloksasiini on fluorokinoloneihin kuuluva synteettinen bakteerilääke ja raseemisen vaikuttavan aineen ofloksasiinin S(-)-enantiomeeri.

#### Vaikutusmekanismi

Fluorokinoloneihin kuuluvana bakteerilääkkeenä levofloksasiini vaikuttaa DNA-gyraasikompleksiin ja topoisomeraasi IV-entsyymiin.

#### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

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

#### Resistenssimekanismi

Vastustuskyky levofloksasiinille kehittyy asteittain kohdennettuina mutaatioina sekä tyypin II topoisomeraaseissa, DNA-gyraasissa että tyypin IV topoisomeraaseissa. Herkkyyteen levofloksasiinille voivat vaikuttaa myös muut resistenssimekanismit, kuten läpäisevyysesteet (tavallisia *Pseudomonas aeruginosalla*) ja effluksimekanismit.

Levofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä on havaittu ristiresistenssiä. Vaikutusmekanismin vuoksi levofloksasiinin ja muiden bakteerilääkeryhmien välillä ei ole yleensä ristiresistenssiä.

#### Raja-arvot

Seuraavassa taulukossa on esitetty EUCASTin suosittelemat levofloksasiinin MIC-raja-arvot (mg/l), joiden perusteella herkätkä mikrobit voidaan erotella kohtalaisesti herkistä ja nämä puolestaan resistenteistä mikrobeista.

EUCASTin kliiniset MIC-raja-arvot levofloksasiinille (versio 2.0, 2012-01-01):

Taudinaiheuttaja	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> -lajit	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> -lajit	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> -lajit	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Lajeihin liittymättömät raja-arvot <sup>4</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

- <sup>1</sup> Levofloksasiinin raja-arvot liittyvät suuriannoksiseen hoitoon.
- <sup>2</sup> Vähäistä resistenssiä fluorokinoloneille (siprofloksasiinin MIC-arvo 0,12–0,5 mg/ml) voi ilmetä. Ei ole kuitenkaan näyttöä, että tällä resistenssillä olisi käytännön merkitystä *H. influenzae*n aiheuttamissa hengitystieinfektioissa.
- <sup>3</sup> Sellaiset kannat, joiden MIC-arvo on suurempi kuin herkkyuden raja-arvo, ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä ilmoitettu. Tällaisen isolaatin tunnistamis- ja antimikrobiset herkkyystestit on uusittava. Jos tulos vahvistuu, isolaatti on lähetettävä viitelaboratorioon. Vahvistettu isolaatti on ilmoitettava resistentiksi, kunnes on saatu näyttöä sen kliinisestä vasteesta MIC-pitoisuuksille, jotka ylittävät resistenssin nykyisen MIC-raja-arvon.
- <sup>4</sup> Raja-arvot koskevat annostusta 500 mg x 1 – 500 mg x 2 sekä suun kautta että laskimoon annossa.

Valikoitujen lajien resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä, ja paikalliset resistenssitiedot ovat toivottavia, erityisesti vaikeiden infektioiden hoidossa. Tarpeen mukaan on konsultoitava asiantuntijoita, silloin kun resistenssin paikallinen esiintyvyys kyseenalaistaa lääkeaineen hyödyn ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

#### Yleisesti herkät lajit

##### Grampositiiviset aerobit

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus*, metisilliinille herkkä

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococci*, ryhmät C ja G

*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, jolle hankinnainen resistenssi voi olla ongelma

##### Grampositiiviset aerobit

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus*, metisilliinille resistentti<sup>#</sup>

Koagulaasinegatiiviset *Staphylococcus*-lajit

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 resistentti *S. aureus* on hyvin todennäköisesti resistentti myös fluorokinoloneille, kuten levofloksasiinille.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

Ruoka ei juurikaan vaikuta levofloksasiinin imeytymiseen.

Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 48 tunnissa, kun annostus on 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-annon ja toistuvanannon jälkeen, mikä kertoo laajasta jakautumisesta elimistön kudoksiin.

### Jakautuminen kudoksiin ja elimistön nesteisiin

Levofloksasiinin on osoitettu jakautuvan keuhkoputkien limakalvoon, epiteelinesteeseen, alveolien makrofageihin, keuhkokudokseen, ihoon (rakkulanesteeseen), eturauhaskudokseen ja virtsaan. Levofloksasiini siirtyy kuitenkin huonosti aivo-selkäydinnesteeseen.

### Biotransformaatio

Levofloksasiini metaboloituu hyvin vähäisessä määrin. Se metaboloituu desmetyyli-levofloksasiiniksi ja levofloksasiinin N-oksidiiksi. Nämä metaboliitit muodostavat annoksesta alle 5 % ja erittyvät virtsaan. Levofloksasiini on stereokemiallisesti vakaa eikä läpikäy kiraalista inversiota.

## Eliminaatio

Suun kautta ja laskimoon annettu levofloksasiini eliminoituu plasmasta suhteellisen hitaasti ( $t_{1/2}$  6–8 tuntia). Se erittyi pääasiassa munuaisteitse (> 85 % annetusta annoksesta).

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

Laskimoon ja suun kautta annetun levofloksasiinin farmakokinetiikka ei juurikaan eroa, mikä viittaa näiden antoreittien keskinäiseen vaihtokelpoisuuteen.

## Lineaarisuus

Levofloksasiinin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 50–1 000 mg.

## Erytisryhmät

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa levofloksasiinin farmakokinetiikkaan. Munuaistoiminnan heiketessä levofloksasiinin eliminaatio ja puhdistuma munuaisteitse vähenevät ja eliminaation puoliintumisaikat pitenevät tässä taulukossa esitetysti:

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

### Iäkkäät potilaat

Lukuun ottamatta kreatiniinipuhdistumaa levofloksasiinin farmakokinetiikka nuorilla ja iäkkäillä ei eroa merkitsevästi.

### Sukupuolierot

Erillisessä miehiä ja naisia koskeneessa analyysissä levofloksasiinin farmakokinetikassa osoitettiin pieniä tai hyvin vähäisiä sukupuolieroja. Kliinisesti merkityksellisistä sukupuolieroista ei ole näyttöä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Levofloksasiini ei heikentänyt rottien hedelmällisyyttä eikä lisääntymiskykyä. Sen ainoa sikiövaikutus olivat kehitysviiveet emotoksisuuden vuoksi.

Levofloksasiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- tai nisäkässoluissa, mutta aiheutti kiinanhamsterin keuhkosolujen kromosomipoikkeavuuksia *in vitro*. Tällaiset vaikutukset voivat johtua topoisomeraasi II:n estosta. *In vivo* -testeissä (mikrotumat, sisarkromatidivaihdokset, odottamaton DNA-synteesi, dominoiva letaalitesti) ei osoitettu geenitoksisuutta. Hiiritutkimusten mukaan vain hyvin suuret levofloksasiinannokset ovat fototoksisia. Levofloksasiinilla ei osoitettu geenitoksisuutta fotomutagenisuustestissä, ja se vähensi kasvaimen kehittymistä fotokarsinogeenisuustutkimuksessa.

Muiden fluorokinolonien tavoin myös levofloksasiinin osoitettiin vaikuttavan rottien ja koirien rustoon (rakkulointia ja kuoppia). Nämä löydökset olivat nuorilla eläimillä huomattavampia kuin täysikasvuissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kalvopäällysteiset Levofloxacin Orion -tabletit sisältävät seuraavia apuaineita.

#### Tabletin ydin:

Krospovidoni (E1202)

Hypromelloosi (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Talkki (E553B)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553B)

Makrogoli

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Rautaoksidi, punainen (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpinäkyvä PVC-alumiiniläpipainolevy, jossa on kalvopäällysteisiä tabletteja.

Pakkauskoot: 7, 10 tai 50 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Jakouurre mahdollistaa annoksen sovittamisen potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32809



**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.04.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.2.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levofloxacin Orion 500 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller levofloxacinhemihydrat motsvarande 500 mg levofloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljust persikofärgade, filmdragerade tabletter, med en längd på cirka 16,2 mm och en bredd på cirka 8,1 mm, med en skåra på båda sidorna och präglade med "J" och "500" på var sin sida av skåran på ena sidan av tablett.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

- akut bakteriell sinusit
- akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit
- samhällsförvärvad pneumoni
- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- okomplicerad cystit (se avsnitt 4.4).

Levofloxacin Orion bör endast användas vid ovan nämnda infektioner, när det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

- akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)
- kronisk bakteriell prostatit
- inhalationsantrax: postexpositionsprofylax och kurativ behandling (se avsnitt 4.4)

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

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

<b>Indikation</b>	<b>Dagsdos</b> ( <i>efter svårighetsgrad</i> )	<b>Behandlingslängd</b> ( <i>efter svårighetsgrad</i> )
Akut bakteriell sinusit	500 mg en gång dagligen	10-14 dagar
Akut exacerbation av 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

### Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min)

	<b>Dosering</b>		
	<b>250 mg/24 timmar</b>	<b>500 mg/24 timmar</b>	<b>500 mg/12 timmar</b>
<b>Kreatininclearance</b>	<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) <sup>1</sup>	<i>därefter:</i> 125 mg/48 timmar	<i>därefter:</i> 125 mg/24 timmar	<i>därefter:</i> 125 mg/24 timmar

<sup>1</sup>Inga ytterligare doser krävs efter hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD).

Den rekommenderade dosen på 125 mg är inte möjlig med denna produkt, däremot finns det andra produkter med styrkor lägre än 250 mg tillgängligt.

### Nedsatt leverfunktion

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

### Äldre

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

## Pediatrisk population

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

## Administreringssätt

Levofloxacin Orion tabletter ska sväljas hela, utan att krossas, med tillräcklig mängd vätska. För att anpassa dosen kan de delas vid brytskåran. Tabletterna kan tas i samband med måltider eller mellan måltiderna. Levofloxacin Orion tabletter 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 sulkralfat, eftersom absorptionen av levofloxacin kan minska (se avsnitt 4.5).

## **4.3 Kontraindikationer**

Levofloxacin Orion tabletter ska inte användas:

- hos patienter överkänsliga mot levofloxacin eller andra kinoloner eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med epilepsi
- hos patienter med sensjukdom i anamnesen i samband med fluorokinolontillförel
- 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 obstruktiv lungsjukdom inklusive 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, hos patienter som får dagliga doser på 1000 mg, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas. Den dagliga dosen bör justeras hos äldre patienter baserat på kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Noggrann övervakning av dessa patienter är därför nödvändig om de har ordinerats levofloxacin. Alla patienter bör rådfråga sin läkare om de upplever smärta i senor.

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.

## 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 symptom 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 Orion 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 nödgärder.

## Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (också känt som Lyells syndrom), Stevens Johnsons syndrom och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (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 nekrolis 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, 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).

### 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 avbrytas och lämpliga åtgärder sättas in. Försiktighet rekommenderas om levofloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med anamnes på psykiatrisk sjukdom.

### QT-förlängning

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

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

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning. Försiktighet bör därför iaktas under användning av fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, för dessa populationer. (Se avsnitten 4.2 *Äldre*, 4.5, 4.8 och 4.9).

### Aortaaneurysm och -dissektion

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion efter intag av fluorokinoloner, i synnerhet hos äldre personer.

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 för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar för

aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. Marfans syndrom, vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayasu arterit, jättecellarterit, Behçets sjukdom, hypertoni, känd ateroskleros).

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

### Perifer neuropati

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

### Lever och gallvägar

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

### Försämring av myasthenia gravis

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

### Synstörningar

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

### Superinfektion

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

### Interferens med laboratorieprover

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

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekt av andra läkemedel på Levofloxacin Orion

#### 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 Orion tabletter. Samtidigt intag av fluorokinolon med multivitamin 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 Orion tabletter (se avsnitt 4.2). Kalciumsalter har minimal påverkan på den orala absorptionen av levofloxacin.

#### Sukralfat

Biotillgängligheten av Levofloxacin Orion tabletter är signifikant minskad vid samtidigt intag av sukralfat. Om patienten får både sukralfat och Levofloxacin Orion, bör sukralfat ges 2 timmar efter intag av Levofloxacin Orion tabletter (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.

#### Levofloxacin Orions effekt på andra läkemedel

##### Ciklosporin

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

##### Vitamin K-antagonister

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

##### Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

I likhet med andra fluorokinoloner bör levofloxacin användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider) (se avsnitt 4.4 QT-förlängning).

#### Övrig relevant information



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

#### Andra former av interaktioner

#### Föda

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användning av levofloxacon 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, sömnhet, synstörningar) kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. Detta bör beaktas i situationer då denna förmåga är av särskild betydelse (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner).

### **4.8 Biverkningar**

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

Frekvensen definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),

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

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

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ),

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
-------------	---	---	--	--

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10 )</b>	<b>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
Infektioner och infestationer		svampinfektioner inklusive candidainfektion resistens mot patogener		
Blodet och lymfsystemet		leukopeni eosinofili	trombocytopeni neutropeni	pancytopeni agranulocytos hemolytisk anemi
Immunsystemet			angioödem överkänslighet (se avsnitt 4.4)	anafylaktisk chock <sup>a</sup> anafylaktoid chock <sup>a</sup> (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet			inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		anorexi	hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes (se avsnitt 4.4)	hyperglykemi hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar <sup>b</sup>	sömlöshet	ångest förvirringstillstånd ängslan	psykotiska reaktioner (med t.ex. hallucinationer, paranoia) depression agitation onormala drömmar mardrömmar	psykotiska reaktioner med självskadande beteende inklusive självmordstankar eller självmordsförsök (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet <sup>b</sup>	huvudvärk yrsel	sömnighet tremor smakstörning	konvulsion (se avsnitten 4.3 och 4.4) parestesi	perifer sensorisk neuropati (se avsnitt 4.4) perifer sensomotorisk neuropati (se avsnitt 4.4) lukstörning inklusive avsaknad av luktsinne dyskinesi extrapyramidal störning förlorad smakförmåelse synkope benign intrakraniell hypertension
Ögon <sup>b</sup>			synstörningar såsom dimsyn (se avsnitt 4.4)	övergående synnedsättning (se avsnitt 4.4), uveit
Öron och balansorgan <sup>b</sup>		vertigo	tinnitus	hörselnedsättning hörselskada

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10 )	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hjärtat			takykardi palpitation	ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd ventrikelarytmi 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 pneumoni
Magtarmkana- len	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
Lever och gallvägar	leverenzym- stegring (ALAT/ ASAT, alkaliska fosfataser, GGT)	bilirubinökning		gulsot och allvarlig leverskada inklusive fall med dödlig akut leversvikt, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (se avsnitt 4.4) hepatit
Hud och subkutan vävnad <sup>c</sup>		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 fotosensitivitets- reaktion (se avsnitt 4.4) leukocytoklastisk vaskulit stomatit

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10 )	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv <sup>b</sup>		artralgi myalgi	sensjukdomar (se avsnitten 4.3 och 4.4) inklusive tendinit (t.ex. akillessena) muskelsvaghet, som kan vara av särskild betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4 )	rabdomyolys senruptur (t.ex. akillessena) (se avsnitten 4.3 och 4.4) ligamentruptur muskelruptur artrit
Njurar och urinvägar		serumkreatinin-ökning	akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället <sup>b</sup>		asteni	feber	smärta (inklusive smärta i rygg, bröst och extremiteter)

<sup>a</sup> Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner kan ibland uppträda redan efter den första dosen

<sup>b</sup> Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, 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).

<sup>c</sup> Mukokutana reaktioner kan ibland uppträda redan efter den första dosen

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 via:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Läkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Enligt toxicitetsstudier på djur eller kliniska farmakologistudier utförda med supratherapeutiska doser är symtom från centrala nervsystemet såsom konfusion, yrsel, nedsatt medvetande och konvulsiva kramper, förlängt QT-intervall samt gastrointestinala reaktioner såsom illamående och slemhinneerosioner, de viktigaste symtomen att förvänta vid akut överdosering av Levofloxacin Orion tablett.

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

Vid överdosering ska symtomatisk 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 effektiv att avlägsna levofloxacin från kroppen. Ingen specifik antidot finns.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

#### Verkningsmekanism

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

#### PK/PD förhållande

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

#### Resistensmekanism

Resistens mot levofloxacin förvärfvas genom en stegvis process med mutationer vid målstället både hos typ II topoisomeras, DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra resistensmekanismer, som svår 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 från intermediärt känsliga organismer och intermediärt känsliga från resistenta organismer. De visas i tabellen nedan för MIC-testning (mg/l).

*EUCASR kliniska MIC-brytpunkter för levofloxacin (version 2.0, 2012-01-01):*

<b>Patogen</b>	<b>Känsliga</b>	<b>Resistenta</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤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> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Ej artrelaterade brytpunkter <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

<sup>1</sup> Brytpunkterna för levofloxacin relaterar till högdosbehandling.

- <sup>2</sup> Låg nivå av resistens mot fluorokinolon (ciprofloxacin MIC-värden på 0,12-0,5 mg/l) kan uppkomma, men det finns inga belägg för att denna resistens har någon klinisk betydelse vid luftvägsinfektioner med *H. influenzae*.
- <sup>3</sup> Stammar med MIC-värden över den känsliga brytpunkten är mycket sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifiering och antimikrobiella känslighetstest på ett sådant isolat måste upprepas och om resultatet konfirmeras, ska isolatet skickas till ett referenslaboratorium. Till dess bevis föreligger avseende klinisk respons för bekräftade isolat med MIC-värden över den nuvarande brytpunkten ska de rapporteras som resistenta.
- <sup>4</sup> Brytpunkterna relaterar till en peroral dos på 500 mg x 1 till 500 mg x 2 och en intravenös dos på 500 mg x 1 till 500 mg x 2.

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*<sup>#</sup>

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 resistenta 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). Utsondringen sker huvudsakligen via njurarna (>85% av den administrerade dosen). Genomsnittligt synbar total kroppsclearance efter en enstaka dos av 500 mg var 175 +/-29,2 ml/min. Det finns inga väsentliga skillnader avseende levofloxacins farmakokinetik efter en intravenös eller en peroral dos, vilket tyder på att den peroral och den intravenösa administreringsvägen är utbytbar.

## Linjäritet

Levofloxacins farmokinetik 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 dos av 500 mg

Cl <sub>cr</sub> [ml/min]	<20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> [ml/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [h]	35	27	9

### Äldre personer

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

### Könsskillnader

Separata analyser för manliga och kvinnliga patienter visade små till marginella könsskillnader i farmakokinetiken för levofloxacin. Det finns inga 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**

Levofloxacin Orion filmdragerade tabletter innehåller följande hjälpämnen:

#### ***Tablettkärna:***

Krospovidon (E1202)

Hypromellos (E464)

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Talk (E553B)

Magnesiumstearat (E470b)

#### ***Filmdragering:***

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E 171)

Talk (E553B)

Makrogol

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Genomskinlig PVC/aluminium blisterförpackning med filmdragerade tabletter.  
Förpackningar med 7, 10 eller 50 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32809

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

20.4.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.2.2020