

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofloxacin Fresenius Kabi 5 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 ml (100 ml:n pullossa/pusseissa):

Yksi ml infuusionestettä sisältää 5 mg levofloksasiinia (levofloksasiinihemihydraattina)
50 ml infuusionestettä sisältää vaikuttavana aineena 250 mg levofloksasiinia.

100 ml (100 ml:n pullossa/pusseissa):

Yksi ml infuusionestettä sisältää 5 mg levofloksasiinia (levofloksasiinihemihydraattina)
100 ml infuusionestettä sisältää vaikuttavana aineena 500 mg levofloksasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg natriumia per 1 ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Keltainen tai vihertävänkeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Levofloxacin Fresenius Kabia voidaan käyttää alla mainittujen infektioiden hoitoon, jos hoidon aloitukseen näissä infektioiden yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetään epäasianmukaisena.

- Avohoitokeuhkokuume
- Komplisoituneet ihon- ja pehmytkudoksen tulehdukset

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Levofloxacin Fresenius Kabi -infuusioneste annetaan hitaana infuusiona laskimoon kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annostus riippuu infektion tyypistä ja vaikeusasteesta ja oletetun taudinaiheuttajan herkkyyydestä. Potilaan voinnin mukaan alkuvaiheessa laskimoon annettavasta Levofloxacin Fresenius Kabi -hoidosta voidaan siirtyä asianmukaiseen peroraaliseen hoitoon. Parenteraaliset ja peroraaliset valmisteet ovat bioekvivalentteja, joten annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostus

Levofloxacin Fresenius Kabi -infuusionesteen käytöstä voidaan antaa seuraavat annossuositukset:

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

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min)

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Läkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Levofloxacin Fresenius Kabi -infuusioneste annetaan aina hitaana infuusiona laskimoon, joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Infuusion keston on oltava vähintään 30 minuuttia (250 mg annos) tai 60 minuuttia (500 mg annos) (ks. kohta 4.4).

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

4.3 Vasta-aiheet

Levofloxacin Fresenius Kabi -infuusionestettä eivät saa käyttää

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi

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

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

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

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

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

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

Akuutti haimatulehdus

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

Veren häiriöt

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

Resistenssiriski

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

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

Inhalaatiopernarutto

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

Infuusion kesto

Levofloxacin Fresenius Kabi -infuusion suositeltu kesto on vähintään 30 minuuttia (250 mg annos) tai 60 minuuttia (500 mg annos). Tätä suositusta on noudatettava. On tiedossa, että ofloksasiini-infuusion aikana voi esiintyä takykardiaa ja väliaikaista verenpaineen alenemista. Harvinaisissa tapauksissa verenpaineen

merkittävä aleneminen voi johtaa verenkierron romahtamiseen. Levofloksasiini on ofloksasiinin L-isomeeri. Jos verenpaine alenee epäilyttävästi levofloksasiini-infuusion aikana, infuusion anto on keskeytettävä heti.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 177 mg natriumia per 50 ml, joka vastaa 8,85 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

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

Tendiniitti ja jännerepeämä

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

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.

Myoklonus

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

Clostridium difficile -tauti

Levofloxacin Fresenius Kabi -hoidon aikana tai sen jälkeen tai (myös useita viikkoja hoidon jälkeen) esiintyvä ripuli voi olla *Clostridium difficile* -taudin (CDAD) oire, etenkin, jos ripuli on vaikeaa, pitkäaikaista ja/tai veristä. *C. difficile* -taudin vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Vaikein muoto on pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8). Tästä syystä kyseisen taudin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalle kehittyy vakava ripuli levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos *C. difficile* -tautia epäillään tai se todetaan, levofloksasiinin käyttö on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava viipymättä. Antiperistalttiset lääkkeet ovat tässä kliinisessä tilanteessa vasta-aiheisia.

Potilaat, joilla kouristuskohtauksien riski on suurentunut

Kinoloniit voivat alentaa kouristuskynnystä ja laukaista kouristuskohtauksia. Levofloksasiini on vasta-aiheinen, jos potilaalla on anamneesissa epilepsiaa (ks. kohta 4.3). Kuten muidenkin kinolonien kohdalla, sen käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta, jos kouristuskohtauksien riski on suurentunut tai

potilas käyttää samanaikaisesti kouristuskynnystä alentavaa lääkeainetta kuten teofylliiniä (ks. kohta 4.5). Jos potilas saa kouristuskouristuksia (ks. kohta 4.8), levofloksasiinihoito on lopetettava.

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Yliherkkyyksireaktiot

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

Vaikeat ihoreaktiot

Levofloksasiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita (SCAR), kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, tunnetaan myös Lyellin oireyhtymänä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava valmisteen määräämisen yhteydessä vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja 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

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, verensokeritasapainon häiriöitä (sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa) on ilmoitettu. Yleensä kyseessä on ollut iäkäs diabetespotilas, joka on käyttänyt samanaikaisesti jotakin tablettimuotoista diabeteslääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Myös hypoglykeemistä koomaa on ilmoitettu. Diabetespotilaiden veren glukoosipitoisuuksien huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla todetaan verensokeritasapainon häiriöitä, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

Valolle herkistymisen ehkäisy

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

K-vitamiiniantagonistihoido

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

Psykoottiset reaktiot

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

QT-ajan piteneminen

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

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

Iäkkäät potilaat ja naiset voivat olla herkempiä QT-aikaa pidentäville lääkkeille. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava fluorokinolonien kuten levofloksasiinin käytössä näille potilaille. (Ks. kohdat 4.2 Iäkkäät potilaat, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Perifeerinen neuropatia

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

Maksa ja sappi

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

Myasthenia graviksen paheneminen

Fluorokinolonit kuten levofloksasiini salpaavat hermo-lihasliitosta ja voivat pahentaa lihasheikkoutta myasthenia gravista sairastavilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen fluorokinolonien käyttöön myasthenia gravista sairastavilla potilailla on liittynyt vakavia haittavaikutuksia, kuten kuolemantapauksia ja ventilaatiotuen tarvetta. Levofloksasiinin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on anamneesissa myasthenia gravis.

Näköhäiriöt

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

Superinfektiot

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

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Levofloxacin Fresenius Kabiin

Teofylliini, fenbufeeni ja muut NSAID-lääkkeet

Kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levofloksasiinin ja teofylliinin välillä. Kouristuskynnys saattaa kuitenkin madaltua huomattavasti, jos kinoloneja käytetään yhdessä teofylliinin, NSAID-lääkkeiden tai muiden kouristuskynnystä madaltavien aineiden kanssa. Kun levofloksasiinia käytettiin yhdessä fenbufeenin kanssa, levofloksasiinipitoisuudet olivat noin 13 % suuremmat kuin levofloksasiinia ainoana lääkkeenä käytettäessä.

Probenesidi ja simetidiini

Probenesidillä ja simetidiinillä on tilastollisesti merkitsevä vaikutus levofloksasiinin eliminaatioon. Simetidiini pienensi levofloksasiinin munuaispuhdistumaa 24 % ja probenesidi 34 %. Tämä johtuu siitä, että molemmat lääkkeet voivat estää levofloksasiinin erittymistä munuaistubulusten kautta. On kuitenkin todennäköistä, että nämä tutkimuksessa testatuilla annoksilla todetut tilastollisesti merkitsevät kinetiikan muutokset eivät ole kliinisesti relevantteja.

Varovaisuutta on noudatettava, jos levofloksasiinia käytetään yhdessä munuaistubulusten kautta tapahtuvaan erittymiseen vaikuttavien lääkkeiden (esim. probenesidin tai simetidiinin) kanssa. Tämä koskee etenkin munuaisten vajaatoimintapotilaita.

Muuta oleellista tietoa

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

Levofloxacin Fresenius Kabin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Siklosporiini

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

K-vitamiiniantagonistit

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

Tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkkeet

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

Muuta oleellista tietoa

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

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Levofloxacin Fresenius Kabi -infusionestettä ei saa kuitenkaan antaa raskaana oleville, sillä ihmistä koskevia tietoja ei ole ja kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että fluorokinolonit voivat vaurioittaa kasvavan elimistön kantavia rustoja (ks. kohta 4.3 ja 5.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

Levofloksasiini ei heikentänyt rotan hedelmällisyyttä eikä vaikuttanut sen lisääntymiseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Hättävähäikutukset

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

Hättävähäikutukset esitetään taulukossa seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hättävähäikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hättävähäikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)
------------------------	--	--	--	--

Infektiot		Sieni-infektio, mm. Candida- infektio Patogeenien resistenssi		
Veri ja imukudos		Leukopenia Eosinofilia	Trombosytopenia Neutropenia	Luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuuni- järjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)	Anafylaktinen sokki ^a Anafylaktoidi sokki ^a (ks. kohta 4.4)
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahaluttomuus	Hypoglykemia etenkin diabeetikoilla Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)	Hyperglykemia (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt *	Unettomuus	Ahdistuneisuus Sekavuus Hermostuneisuus	Psykoottiset reaktiot (joihin voi liittyä aistiharhoja ja vainoharhoja) Masennus Kiihtyneisyys Poikkeavat unet Painajaiset Delirium	Psykoottiset häiriöt, joihin liittyy itsensä vaarantamista, mm. itsemurha-ajatuksia tai -yrityksiä (ks. kohta 4.4) Mania
Hermosto *	Päänsärky Huimaus	Uneliaisuus Vapina Makuaistin muutokset	Kouristuskohtaukset (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Parestesiat Muistin heikkeneminen	Perifeerinen sensorinen neuropatia (ks. kohta 4.4) Perifeerinen sensomotorinen neuropatia (ks. kohta 4.4) Parosmia, myös anosmia Dyskinesia Ekstrapyramidaalihäiriö Ageusia Pyörtyminen

				Idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio Myoklonus
Silmät *			Näköhäiriöt kuten näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä näön menetys (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin*		Kiertohuimaus	Tinnitus	Kuulon heikkeneminen Kuulohäiriöt
Sydän**			Takykardia, sydämentykytys	Kammiotakykardia, joka voi johtaa sydänpysähdykseen. Kammioperäiset rytmihäiriöt ja kääntyvien kärkien takykardia (ilmoitettu lähinnä potilailla, joilla on QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä), QT-ajan pidentyminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto**	<u>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa:</u> Laskimotulehdus		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus		Bronkospasmi Allerginen pneumoniitti
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi	Vatsakipu Dyspepsia Ilmavaivat Ummetus		Verinen ripuli, joka voi hyvin harvinaisissa tapauksissa viitata enterokoliittiin kuten pseudomembranoottiseen koliittiin (ks. kohta 4.4). Haimatulehdus (ks. kohta 4.4)

Maksa ja sappi	Maksaentsyymi-arvojen (ALAT/ASAT, AFOS, GGT) suureneminen	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen		Ikterus ja vaikeat maksavauriot, myös fataali akuutti maksan vajaatoiminta, lähinnä potilailla, joilla oli vaikea perussairaus (ks. kohta 4.4). Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos ^b		Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Voimakas hikoilu	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), toistopunoittuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens–Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Valoyliherkkyysreaktio (ks. kohta 4.4) Leukosytoklastinen vaskuliitti Suutulehdus Ihon hyperpigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelkipu Lihaskipu	Jännevaivat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) kuten tendiniitti (esim. akillesjännteessä) Lihasheikkous, jolla voi olla suuri merkitys myasthenia gravis -potilaille (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyysi Jännerepeämä (esim. akillesjännteessä) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Nivelsiteen repeämä Lihasrepeämä Niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaalinen frittin vuoksi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	<u>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa:</u> Infuusiokohdan reaktiot (kipu, punoitus)	Voimattomuus	Kuume	Kipu (mm. selkä-, rinta- ja raajakipu)

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

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

* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia 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).

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

Muita fluorokinolonihoidon yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia ovat

- porfyriakohtaukset porfyriapotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kinoliinijohdokset, fluorokinolonit.

ATC-koodi: J01MA12

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

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

Resistenssimekanismi

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

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

Raja-arvot

Seuraavassa taulukossa esitetään EUCAST:in suosittelemat levofloksasiinin MIC-rajat (mg/l), joiden perusteella herkät mikrobit voidaan erottaa kohtalaisen herkistä ja kohtalaisen herkeitä vuorostaan resistenteistä).

EUCAST:in kliiniset MIC-rajat levofloksasiinille (versio 10.0, 1.1.2020)

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriales</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> <i>S. aureus</i> Koagulaasinegatiiviset stafylokokit	≤ 0,001 mg/l ≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l > 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>H. pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>A. sanguinicola and urinae</i> ¹ (vain komplisoitumaton virtsatieinfektio)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>K. kingae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 1,125 mg/l
Ei-lajispesifiset raja-arvot	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

1. Herkkyyden voi päätellä siprofloksasiiniherkkyydestä.

Resistenssin esiintyvyys kussakin mikrobilajissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen. Paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssitilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla.

<u>Yleisesti herkät lajit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit</u> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ryhmien C ja G streptokokit <i>Streptococcus agalactiae</i>

<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i></p>
<p><u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i></p>
<p><u>Anaerobit</u> <i>Peptostreptococcus</i></p>
<p><u>Muut</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

<p><u>Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma</u></p>
<p><u>Grampositiiviset aerobit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentit) # <i>Staphylococcus spp</i> (koagulaasinegatiiviset)</p>
<p><u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i></p>
<p><u>Anaerobit</u> <i>Bacteroides fragilis</i></p>
<p><u>Luontaisesti resistentit kannat</u></p>
<p><u>Grampositiiviset aerobit</u></p>

Enterococcus faecium

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Ruoka vaikuttaa vain vähäisessä määrin levofloksasiinin imeytymiseen.

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

Jakautuminen

Noin 30–40 % levofloksasiinista sitoutuu seerumin proteiineihin.

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

Jakautuminen kudoksiin ja elimistön nesteisiin

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

Lineaarisuus

Levofloksasiinin farmakokineetiikka on lineaarinen 50–1 000 mg annoksilla.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

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

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	< 20	20–49	50–80
Munuaispuhdistuma [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [tuntia]	35	27	9

Iäkkäät potilaat

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

Erot sukupuolten välillä

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Levofloksasiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- eikä nisäkkäsoluissa, mutta aiheutti kromosomipoikkeavuuksia kiinanhamsterin keuhkosoluissa *in vitro*. Vaikutukset johtuvat topoisomeraasi II:n estymisestä. *In vivo* -tutkimuksissa (mikrotumat, sisarkromatidivaihdokset, odottamaton DNA-synteesi, dominoiva letaalitesti) ei havaittu lainkaan geenitoksisuutta. Hiirellä tehdyt tutkimukset osoittivat, että levofloksasiinilla on valotoksinen vaikutus vain hyvin suuria annoksia käytettäessä. Levofloksasiinilla ei havaittu olevan geenitoksista vaikutusta fotomutagenisuustestissä, ja se vähensi kasvainten kehittymistä fotokarsinogeenisuustutkimuksessa.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)
Kloorivetyhappo (pH:n säätö)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Levofloxacin Fresenius Kabi infuusionestettä ei saa sekoittaa hepariinin tai alkaalisten liuosten (esim. natriumvetykarbonaatti) kanssa.

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

6.3 Kesto aika

Infuusioneste myyntipakkauksessa:

KabiPac-pullot 50 ml ja 100 ml: 3 vuotta

Freeflex-pussit 50 ml: 18 kuukautta

Freeflex-pussit 100 ml: 2 vuotta.

Laimennettu liuos:

Laimentaminen ei ole välttämätöntä ennen käyttöä.

Laimentamisen jälkeen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 3 tuntia 25 °C.

Avaamisen jälkeen:

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulee käyttää välittömästi (3 tunnin kuluessa). Jos valmistetta ei käytetä välittömästi (3 tunnin kuluessa), säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ellei käyttövalmiiksi sekoittamista/laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa olosuhteissa.

Infuusion aikana valolta suojaaminen ei ole välttämätöntä.

6.4 Säilytys

KabiPac-pullot:

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Freeflex-pussit:

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pussi ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

50 ml (100 ml:n pullossa): 100 ml polyetyleni (LDPE) pullo (KabiPac), suljettu korkilla, jossa on kumilevy.

Pakkauskoot: 1, 10, 20 ja 25 pulloa

50 ml (100 ml:n pussissa): 100 ml:n polyolefiini Freeflex-pussi.

Pakkauskoko: 10 ja 20 pussia.

100 ml (100 ml:n pullossa): 100 ml polyetyleni (LDPE) pullo (KabiPac), suljettu korkilla, jossa on kumilevy.

Pakkauskoot: 1, 10, 20 ja 25 pulloa

100 ml (100 ml:n pussissa): 100 ml:n polyolefiini Freeflex-pussi.

Pakkauskoko: 10 ja 20 pussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Sekoittaminen muihin infuusionesteisiin

Levofloxacin Fresenius Kabi infuusioneste on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- Glukoosi 50 mg/ml (5 %)
- Glukoosi-Ringer 25 mg/ml (2,5 %)
- Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)
- Aminohappoliuokset

Ks. yhteensopimattomuudet kohta 6.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24836

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.4.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.8.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levofloxacin Fresenius Kabi 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 ml (i 100 ml flaska/påse):

En ml infusionsvätska innehåller 5 mg levofloxacin (som levofloxacinhemihydrat)
50 ml infusionsvätska innehåller 250 mg av den aktiva substansen levofloxacin.

100 ml (i 100 ml flaska/påse):

En ml infusionsvätska innehåller 5 mg levofloxacin (som levofloxacinhemihydrat)
100 ml infusionsvätska innehåller 500 mg av den aktiva substansen levofloxacin.

Hjälpämne med känd effekt: Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per 1 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Gul eller gulgrön lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Vid nedanstående infektioner kan Levofloxacin Fresenius Kabi användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för initial behandling av dessa infektioner.

- Samhällsförvärd pneumoni
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Levofloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska administreras genom långsam intravenös infusion en eller två gånger dagligen. Doseringen beror på typ och svårighetsgrad av infektionen och känslighet hos den förmodat orsakande patogenen. Efter inledande intravenös behandling med Levofloxacin Fresenius Kabi kan patienten överföras till lämplig peroral behandling, beroende på patientens hälsotillstånd. Samma dosering kan användas eftersom den parenterala och den peroral formuleringen är bioekvivalenta.

Dosering

Följande doseringsrekommendationer kan ges för Levofloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska:

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

Indikation	Dagsdos (<i>efter svårighetsgrad</i>)	Total behandlingstid ¹ (<i>efter svårighetsgrad</i>)
Samhällsförvärvad pneumoni	500 mg en eller två gånger dagligen	7–14 dagar
Akut pyelonefrit	500 mg en gång dagligen	7–10 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg en gång dagligen	7–14 dagar
Kronisk bakteriell prostatit	500 mg en gång dagligen	28 dagar
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	500 mg en eller två gånger dagligen	7–14 dagar
Inhalationsantrax	500 mg en gång dagligen	8 veckor

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min)

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Levofloxacin Fresenius Kabi är kontraindicerat för barn och växande ungdomar (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Levofloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska är endast avsedd för långsam intravenös infusion; den administreras en eller två gånger dagligen. Infusionstiden för 250 mg ska vara minst 30 minuter och för 500 mg ska infusionstiden vara minst 60 minuter (se avsnitt 4.4).

Inkompatibiliteter se avsnitt 6.2 och kompatibilitet med andra infusionsvätskor se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Levofloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska ska inte användas

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

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av levofloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon eller 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).

Aortaaneurysm och -dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

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

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

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

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

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

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

Akut pankreatit

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

Blodsjukdomar

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

Risk för resistens

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

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

Inhalationsantrax

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

Infusionstid

Rekommenderad infusionstid på minst 30 minuter för 250 mg och 60 minuter för 500 mg Levofloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska ska iakttagas. Det är känt för ofloxacin att takykardi och en temporär minskning av blodtrycket kan utvecklas under infusion. I sällsynta fall kan, som en följd av ett kraftigt blodtrycksfall, cirkulationskollaps inträffa. Om ett uttalat blodtrycksfall skulle inträffa under infusion av levofloxacin, (l-isomer av ofloxacin), skall infusionen avbrytas omedelbart.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 177 mg natrium per 50 ml, motsvarande 8,85 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

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 (muskuloskeletal, 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 förskrivande läkare för råd.

Tendinit och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos patienter som får dagliga doser på 1000 mg levofloxacin, äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på tendinopati.

Myoklonus

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

Clostridium difficile-associerad diarré

Diarré, särskilt om den är svår, ihållande och/eller blodig, under eller efter behandling med Levofloxacin Fresenius Kabi (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan vara symtom på *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD). CDAD kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande, av vilken den 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 krampanfall. Levofloxacin är kontraindicerat hos patienter med epilepsi i anamnesen (se avsnitt 4.3). I likhet med andra kinoloner ska det användas med yttersta försiktighet hos patienter predisponerade för kramper eller vid samtidig behandling med aktiva substanser som sänker kramptröskeln som t.ex. teofyllin (se avsnitt 4.5). Vid krampanfall (se avsnitt 4.8) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas.

Patienter med glukos-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 Fresenius Kabi 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 symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt 4.8).

Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandling med levofloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller DRESS under användning av 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 mer perorala antidiabetesmedel (t.ex. glibenklamid) eller med insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Hos diabetiker rekommenderas noggrann övervakning av blodglukos (se avsnitt 4.8). Behandlingen med levofloxacin bör avbrytas omedelbart om en patient uppvisar störningar i blodsocker och alternativ behandling bör övervägas.

Förebyggande av fotosensibilisering

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

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

På grund av en eventuell ökning av koagulationsvärden (PT/INR) och/eller blödning hos patienter som behandlas med levofloxacin kombinerat med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin), bör koagulationsvärdena följas när dessa läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

Psykotiska reaktioner

Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som fått kinoloner, inklusive levofloxacin. I mycket sällsynta fall har dessa utvecklats till självmordstankar och självska debeteende, ibland efter en enda dos av levofloxacin (se avsnitt 4.8). I händelse av att patienten utvecklar sådana reaktioner ska behandlingen med levofloxacin omedelbart avbrytas vid första tecken eller symtom på dessa reaktioner och patienterna ska rådaskontaktas behandlande läkare för rådgivning. Alternativ behandling ska övervägas och lämpliga åtgärder sättas in. Försiktighet krävs om levofloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med anamnes på psykiatrisk sjukdom.

QT-förlängning

Försiktighet bör iakttagas 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 QT-förlängning. Försiktighet bör därför iakttas under användning av fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, för dessa populationer. (Se avsnitten 4.2 Äldre, 4.5, 4.8 och 4.9).

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller muskelsvaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med levofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller muskelsvaghet, 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 Fresenius Kabi

Teofyllin, fenbufen och andra icke-steroida antiinflammatoriska medel

Inga farmakokinetiska interaktioner för levofloxacin kunde noteras med teofyllin i en klinisk studie. En uttalad sänkning av kramptröskeln kan emellertid inträffa om kinoloner ges samtidigt med teofyllin, icke-

steroida antiinflammatoriska medel eller andra medel som sänker kramptröskeln. Koncentrationen av levofloxacin var cirka 13 % högre i närvaro av fenbufen än vid monoterapi.

Probenecid och cimetidin

Probenecid och cimetidin har en statistiskt signifikant effekt på elimineringen 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.

Effekt av Levofloxacin Fresenius Kabi på andra läkemedel

Ciklosporin

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

Vitamin K-antagonister

Ökning av koagulationsvärden (PT/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). Koagulationsvärdena bör därför följas hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

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

Övrig relevant information

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

I avsaknad av humandata och då experimentella data antyder en risk för att fluorokinoloner kan skada viktbara brosk hos växande organismer, får Levofloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska inte ges till gravida kvinnor (se avsnitten 4.3 och 5.3).

Amning

Levofloxacin Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi infusionsvätska inte ges till ammande kvinnor (se avsnitten 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Nedanstående information baseras på data från kliniska studier på mer än 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)
Infektioner och infestationer		Svampinfektioner inklusive candida-infektion Resistens hos patogener		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni Eosinofili	Trombocytopeni Neutropeni	Benmärgssvikt inklusive aplastisk anemi, Pancytopeni, Agranulocytos Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslighet (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk chock ^a Anafylaktoid chock ^a (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet			Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	

Metabolism och nutrition		Anorexi	Hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)	Hyperglykemi (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar*	Sömlöshet	Ångest Förvirringstillstånd Ängslan	Psykotiska reaktioner (med t.ex. hallucinationer, paranoia) Depression Agitation Onormala drömmar Mardrömmar Delirium	Psykotiska reaktioner med självskadande beteende inklusive självmordstankar eller självmordsförsök (se avsnitt 4.4) Mani
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Sömnighet Tremor Smakstörning	Konvulsion (se avsnitten 4.3 och 4.4) Parestesi Minnesnedsättning	Perifer sensorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Perifer sensomotorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Luktstörning inklusive avsaknad av luktsinne Dyskinesi Extrapyramidal störning Förlorad smakförmåelse Synkope Benign intrakraniell hypertension Myoklonus
Ögon*			Synstörningar såsom dimsyn (se avsnitt 4.4)	Övergående synförlust (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan*		Vertigo	Tinnitus	Hörsefnedsättning Hörsefnstörningar
Hjärtat**			Takykardi, palpitation	Ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd Ventrikulärrytm och torsade de pointes (har främst rapporterats hos

				patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.9)
Blodkärl**	<u>Gäller endast den intravenösa beredningsformen:</u> Flebit		Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné		Bronkospasm Allergisk pneumonit
Magtarmkanalen	Diarré Kräkningar Illamående	Buksmärta Dyspepsi Flatulens Förstoppning		Blodig diarré vilket i mycket sällsynta fall kan indikera enterokolit inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4) Pankreatit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Leverenzymstegring (ALAT/ASAT, AFOS, GGT)	Bilirubinökning i blodet		Gulsot och allvarlig leverskada inklusive fall med dödlig akut leversvikt, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (se avsnitt 4.4) Hepatit
Hud och subkutan vävnad ^b		Utslag Klåda Urtikaria Hyperhidros	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Fotosensitivitetsreaktion (se avsnitt 4.4) Leukocytoklastisk vaskulit Stomatit Hyperpigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Sensjukdomar (se avsnitten 4.3 och 4.4) inklusive tendinit (t.ex. akillessena)	Rabdomyolys Senruptur (t.ex. akillessena) (se avsnitten 4.3 och 4.4) Ligamentruptur

			Muskelsvaghet som kan vara av särskild betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Muskelruptur Artrit
Njurar och urinvägar		Kreatininökning i blodet	Akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället *	<u>Gäller endast den intravenösa beredningsformen:</u> Reaktioner vid infusionsstället (smärta, rodnad)	Asteni	Feber	Smärta (inklusive smärta i rygg, bröst och extremiteter)

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

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

* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, 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 ålder och befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

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

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

- porfyriattacker hos patienter med porfyri

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

Vid överdosering ska symtomatisk behandling ges. EKG-övervakning ska ske på grund av risken för förlängning av QT-intervallet. Hemodialys, inklusive peritonealdialys och CAPD, är inte effektiv för att avlägsna levofloxacin från kroppen. Ingen specifik antidot finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner
ATC-kod: J01MA12

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

Verkningsmekanism

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

Farmakokinetik och farmakodynamik

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

Resistensmekanism

Resistens mot levofloxacin förvärfas genom en stegvis process med mutationer vid målstället både hos typ II topoisomeras, DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra resistensmekanismer, som 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).

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för levofloxacin (version 10.0, 1.1.2020)

Patogen	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteriales</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>		
<i>S. aureus</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Koagulasnegativa stafylokocker	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l

<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>H. pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>A. sanguinicola and urinae</i> ¹ (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>K. kingae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 1,125 mg/l
Ej artrelaterade brytpunkter	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
1. Känslighet kan härledas från känslighet för ciprofloxacin		

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

<u>Vanligen känsliga arter</u>
<u>Aeroba grampositiva bakterier</u> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Streptokocker tillhörande grupp C och G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aeroba gramnegativa bakterier</u> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i>
<u>Anaeroba bakterier</u> <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Övriga</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

<u>Arter för vilka förvärd resistens kan orsaka problem</u>
<u>Aeroba grampositiva bakterier</u>

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (meticillinresistent) #
Staphylococcus spp (koagulasnegativa)

Aeroba gramnegativa bakterier

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
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 resistent mot fluorokinoloner, inklusive levofloxacin

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Föda har liten effekt på absorptionen av levofloxacin.

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

Distribution

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

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

Penetration till vävnader och kroppsvätskor

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Genomsnittligt skenbar 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 perorala och den intravenösa administreringsvägen är utbytbar.

Linjäritet

Levofloxacins farmakokinetik är linjär i intervallet 50 till 1 000 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

Kreatininclearance [ml/min]	< 20	20–49	50–80
Renalt clearance [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [timmar]	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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

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 kromosomavvikelse *in vitro* i lungceller från kinesisk hamster. Dessa effekter kan tillskrivas hämning av

topoisomeras II. *In vivo*-tester (mikrokärna, syster-kromatidutbyte, oförutsedd 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 än hos fullvuxna djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Saltsyra (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Levofloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska får inte blandas med heparin eller alkaliska lösningar (t.ex. natriumvätekarbonat).

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Infusionsvätska i säljförpackning:

KabiPac-flaskor 50 ml och 100 ml: 3 år
Freeflex-påsar 50 ml: 18 månader
Freeflex-påsar 100 ml: 2 år.

Utspädd lösning:

Det är inte nödvändigt att späda ut lösningen före användning.
Kemisk och fysikalisk stabilitet efter utspädning har visats i 3 timmar vid 25 °C.

Efter öppnande:

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart (inom 3 timmar). Om läkemedlet inte används omedelbart (inom 3 timmar), är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade förhållanden.

Skydd mot ljus är ej nödvändigt under infusionen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

KabiPac-flaskor:

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Freeflex-påsar:

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara påsen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml (i 100 ml flaska): 100 ml flaska (KabiPac) av polyeten (LDPE), försluten med ett lock med en gummiplatta.

Förpackningsstorlek: 1, 10, 20 och 25 flaskor

50 ml (i 100 ml påse): 100 ml Freeflex-påse av polyolefin.

Förpackningsstorlek: 10 och 20 påsar.

100 ml (i 100 ml flaska): 100 ml flaska (KabiPac) av polyeten (LDPE), försluten med ett lock med en gummiplatta.

Förpackningsstorlekar: 1, 10, 20 och 25 flaskor

100 ml (i 100 ml påse): 100 ml Freeflex-påse av polyolefin.

Förpackningsstorlek: 10 och 20 påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hante ring

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Blandning med andra infusionsvätskor

Levofloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska är kompatibel med följande infusionsvätskor:

- Glukos 50 mg/ml (5 %)
- Glukos-Ringer 25 mg/ml (2,5 %)
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Aminosyralösningar

För information om inkompatibiliteter, se avsnitt 6.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24836

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.4.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 30.1.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.8.2024