

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 herkkydestä. Potilaan voimien 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.

lääkkäät potilaat

lääkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, ellei munuaistoiminta sitä vaadi (ks. kohta 4.4, ”Tendiniitti 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 fluorokinolonihoitoon liittyviä jännevaivoja
- lapset eivätkä kasvavat nuoret
- raskaana olevat
- imettävät naiset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levofloksasiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joille on aikaisemmin tullut vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävistä valmisteista (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoito levofloksasiinilla voidaan aloittaa vain silloin, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole ja huolellisen hyöty-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 sydänlappävuotoa/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcet'n 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
- sydänlappävuodon/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

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

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

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

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 levofloksasiiniherkkyttä ole vahvistettu laboratoriotutkimuksella (ja ellei MRSA-infektioiden hoitoon yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetä epäasianmukaisena).

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

Inhalaatiopernarutto

Inhalaatiopernarutto: Käyttö ihmisillä perustuu *Bacillus anthracis* -mikrobien herkkyttä koskeviin *in vitro* -tietoihin, eläinkoetuloksiin ja rajallisiin ihmisistä koskeviin tietoihin. Hoitavan lääkärin on otettava huomioon pernaruuton 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 häiritsevät ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonit ja fluorokinolonit 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 ensimmäisiä 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 fluorokinolonihoito 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, elinsiirteiden 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 vaihtoehtoja hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

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

Potilaat, joilla kouristuskohtauksien riski on suurentunut

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

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Yliherkkyyshäiriöt

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

Vaikeat ihoreaktiot

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

QT-ajan piteneminen

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

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

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

Perifeerinen neuropatia

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

Maksa ja sappi

Levofloksasiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu maksanekroosia ja jopa 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, asianmukaisesti 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. Kouristuskyky saattaa kuitenkin madaltua huomattavasti, jos kinoloneja käytetään yhdessä teofylliinin, NSAID-lääkkeiden tai muiden kouristuskykynsä madaltavien aineiden kanssa. Kun levofloksasiinia käytettiin yhdessä fenbufeenin kanssa, levofloksasiinipitoisuudet olivat noin 13 % suuremmat kuin levofloksasiinia ainoana lääkkeenä käytettäessä.

Probenesidi ja simetidiini

Probenesidillä ja simetidiinillä on tilastollisesti merkitsevä vaikutus levofloksasiinin eliminaatioon. Simetidiini pienensi levofloksasiinin munuaispuhdistumaa 24 % ja probenesidi 34 %. Tämä johtuu siitä, että

molemmat lääkkeet voivat estää levofloksasiinin erittymistä munuaistubulusten kautta. On kuitenkin todennäköistä, että nämä tutkimuksessa testatuilla annoksilla todetut tilastollisesti merkitsevät kinetiikan muutokset eivät ole kliinisesti relevantteja.

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

Muuta oleellista tietoa

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

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-vitamiiniantagonistihoitoa (ks. kohta 4.4).

Tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkkeet

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

Muuta oleellista tietoa

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset 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).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yleisyys tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		Sieni-infektio, mm. Candida-infektio Patogeenien resistenssi		
Veri ja imukudos		Leukopenia Eosinofilia	Trombosytopenia Neutropenia	Pansytopenia Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)	Anafylaktinen sokki ^a Anafylaktoidi sokki ^a (ks. kohta 4.4)
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	

Aineenvaihdunta ja 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)
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
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. Kammiooperäiset 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
Maksa ja sappi	Maksaentsyymi-arvojen (ALAT/ASAT, AFOS, GGT) suureneminen	Veren bilirubiini-pitoisuuden 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
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelkipu Lihaskipu	Jännevaivat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) kuten tendiniitti (esim. akillesjännteessä) Lihashyökkäys, jolla voi olla suuri	Rabdomyolyysi Jännerepeämä (esim. akillesjännteessä) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Nivelsiteen repeämä Lihastrepeämä Niveltulehdus

			merkitys myasthenia gravis -potilaille (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatiet		Veren kreatiniini-pitoisuuden suureneminen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaalfriitin 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Eläimillä tehtyjen toksisuustutkimusten ja hoitoannoksia suuremmilla annoksilla tehtyjen kliinisen farmakologian tutkimusten perusteella todennäköisimpiä Levofloxacin Fresenius Kabi -infuusionesteiden 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, aistiharhoja ja vapinaa.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 muuntotyyppisten bakteerilääkkeiden välillä ei yleensä esiinny ristiresistenssiä.

Raja-arvot

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

EUCAST:in kliiniset MIC-raja-arvot 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>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit	≤ 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 (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> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<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>
<u>Anaerobit</u> <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Muut</u> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

<u>Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma</u>
<u>Grampositiiviset aerobit</u>

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

Gramnegatiiviset aerobit

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

Anaerobit

Bacteroides fragilis

Luontaisesti resistentit kannat

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu levofloksasiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötösuus 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, keuhkokuokseen, 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 farmakokinetiikassa ei ole suuria eroja, mikä viittaa siihen, että peroraalinen ja laskimoon tapahtuva antoreitti ovat vaihdettavissa keskenään.

Lineaarisuus

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

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

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 pakkauskoko (pakkauskoot)

50 ml (100 ml:n pullossa): 100 ml polyetyleeni (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 polyetyleeni (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

28.04.2021