

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofloxacin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Levofloxacin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

- avohoitosyntyinen keuhkokuume
- akuutti pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4)
- krooninen bakteeriprostatiitti
- inhalaatiopernarutto: altistuksen jälkeinen estohoito ja infektion kuratiivinen hoito (ks. kohta 4.4).
- akuutti bakteerisinuiitti

Käyttöaiheessa akuutti bakteerisinuiitti Levofloxacin Krka -valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.

- keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien  
Käyttöaiheessa keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien Levofloxacin Krka -valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.

- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot

Käyttöaiheessa komplisoituneet ihon ja pehmytkydoksen tulehdukset Levofloxacin Krka -valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.

- komplisoitumaton kystiitti (ks. kohta 4.4)

Käyttöaiheessa komplisoitumaton kystiitti Levofloxacin Krka -valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.

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

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

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

### Annostus

Levofloksasiinin käytöstä voidaan antaa seuraavat annossuositukset:

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

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

### Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min)

	<b>Annostus</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Kreatiniinipuhdistuma</b>	<i>aloitusannos: 250 mg</i>	<i>aloitusannos: 500 mg</i>	<i>aloitusannos: 500 mg</i>

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) <sup>1</sup>	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg / 48 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/24 h

<sup>1</sup>Hemodialyysin tai CAPD-dialyysin jälkeen ei tarvitse antaa ylimääräistä annosta.

#### Maksan vajaatoimintapotilaat

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

#### lääkkäät potilaat

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Levofloksasiinia eivät saa käyttää:

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

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

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

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

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

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

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

#### *Pitkittyneet, toimintakykyä häihteävät ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset*

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

#### *Tendiniitti ja jännerepeämä*

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoidon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteen saaneilla potilailla, potilailla, jotka saavat levofloksasiinia 1000 mg vuorokaudessa sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä. Jännetulehduksen esimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa levofloksasiini-hoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

#### *Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi*

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänlappiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä 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 ja dissekaation että sydänlappävuotoa/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti) tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasan arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi 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 systeemillä kortikosteroideilla.

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

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

#### *Clostridium difficile* -tauti

Levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen (myös useita viikkoja hoidon jälkeen) esiintyvä ripuli voi olla *Clostridium difficile* -taudin oire, etenkin, jos ripuli on vaikeaa, pitkäaikaista ja/tai veristä. *C. difficile* -taudin vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Vaikein muoto on pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8). Tästä syystä kyseisen taudin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalle kehittyy vakava ripuli levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos *C. difficile* -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 hemolyttisille reaktioille voi olla tavallista suurempi kinoloniantibioottihoidon aikana. Jos siis levofloksasiinia on käytettävä näillä potilailla, heitä on seurattava hemolyysin varalta.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

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

#### *Yliherkkyyshäiriöt*

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

#### *Vaikeat ihoreaktiot*

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

#### *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 ja asianmukaiset toimenpiteet aloitettava. Varovaisuutta on noudatettava, jos levofloksasiinihoitoa annetaan psykoottiselle potilaalle tai jos potilaalla on anamneesissa psykyen 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).

lääkkäät 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 kehittyä superinfektio, asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä.

#### *Vaikutus laboratoriotutkimuksiin*

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

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

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

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

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset levofloksasiiniin

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

Levofloksasiinin imeytyminen huononee merkittävästi, jos levofloksasiinitabletteja otetaan yhdessä rautasuolojen, magnesiumia tai alumiinia sisältävien antasidien tai didanosiiinin kanssa (koskee vain didanosiiinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuriaineita).

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

#### *Sukralfaatti*

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

#### *Teofylliini, fenbufeeni tai muut tulehduskipulääkkeet*

Kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levofloksasiinin ja teofylliinin välillä. Kouristuskynnys saattaa kuitenkin madaltua huomattavasti, jos kinoloneja käytetään yhdessä teofylliinin, tulehduskipulääkkeiden tai muiden kouristuskynnystä madaltavien aineiden kanssa.

Kun levofloksasiinia käytettiin yhdessä fenbufeenin kanssa, levofloksasiinipitoisuudet olivat noin 13 % suuremmat kuin levofloksasiinia ainoana lääkkeenä käytettäessä.

#### *Probenesidi ja simetidiini*

Probenesidillä ja simetidiinillä on tilastollisesti merkittävä 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 merkittävät kinetiikan muutokset eivät ole kliinisesti relevantteja.

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

#### *Muuta oleellista tietoa*



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

#### Levofloksasiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

##### *Siklosporiini*

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

##### *K-vitamiiniantagonistit*

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

##### *Tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkeaineet*

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

##### *Muuta oleellista tietoa*

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

#### Muuntyyppiset yhteisvaikutukset

##### *Ruoka*

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

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

##### *Raskaus*

Levofloksasiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Levofloksasiinia ei saa kuitenkaan antaa raskaana oleville, sillä ihmistä koskevia tietoja ei ole ja kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että fluorokinolonit voivat vaurioittaa kasvavan elimistön kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

##### *Imetys*

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

##### *Hedelmällisyys*

Levofloksasiini ei heikentänyt rotan hedelmällisyyttä eikä vaikuttanut sen lisääntymiseen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Jotkin 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.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Infektiot		Sieni-infektio, mm. Candida-infektio  Patogeenien resistanssi		
Veri ja imukudos		Leukopenia  Eosinofilia	Trombosytopenia  Neutropenia	Pansytopenia  Agranulosytoosi  Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Angioedeema  Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)	Anafylaktinen sokki <sup>a</sup>  Anafylaktoidi sokki <sup>a</sup> (ks. kohta 4.4)
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahaluttomuus	Hypoglykemia etenkin diabeetikoilla (ks. kohta 4.4)	Hyperglykemia  Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus	Ahdistuneisuus  Sekavuus  Hermostuneisuus	Psykoottiset reaktiot (joihin voi liittyä aistiharjoja ja vainoharjoja)  Masennus  Kiihtyneisyys  Poikkeavat unet  Painajaiset	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	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
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi	Vatsakipu Dyspepsia Ilmavaivat Ummetus		Verinen ripuli, joka voi hyvin harvinaisissa tapauksissa viitata enterokoliittiin, kuten pseudomembranoottiseen koliittiin (ks. kohta 4.4)  Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Maksanentsyymiarvojen (ALAT/ASAT, AFOS, GGT) suureneminen	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen		Ikterus ja vaikeat maksavauriot, myös fataali akuutti maksan vajaatoiminta, lähinnä

				potilailla, joilla oli vaikea perussairaus (ks. kohta 4.4) Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos <sup>b</sup>		Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Voimakas hikoilu	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4),  toistopunoittuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi  Stevens–Johnsonin oireyhtymä  Erythema multiforme  Valoyliherkkyysoireyhtymä (ks. kohta 4.4)  Leukosytoklastinen vaskuliitti  Suutulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelkipu  Lihaskipu	Jännevaivat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) kuten tendiniitti (esim. akillesjännteessä)  Lihashyökkäys, jolla voi olla suuri merkitys myasthenia gravis -potilaille (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyyysi  Jännerepeämä (esim. akillesjännteessä) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)  Nivelsiteen repeämä  Lihastrepeämä  Niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaalinen nefriitti in vuoksi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa:  Infuusiokohdan reaktiot (kipu, punoitus)	Voimattomuus	Kuume	Kipu (mm. selkä, rinta- ja raajakipu)

<sup>a</sup>Anafylaktisia ja anafylaktoideja reaktioita voi joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

<sup>b</sup>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/läppäinsuffiensiä (ks. kohta 4.4).

Muita fluorokinolonihoidon yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia ovat

- porfyriakohtaukset porfyriapotilailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

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

### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

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

#### Resistenssimekanismi

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

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

#### Raja-arvot

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

EUCASTin kliiniset MIC-raja-arvot levofloksasiinille (versio 2.0, 1.1.2012).

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

1. Levofloksasiinin raja-arvot koskevat suuriannoksista hoitoa.
2. Vähäistä resistenssiä fluorokinoloneille (siprofloksasiinin MIC-arvot 0,12–0,5 mg/l) voi esiintyä. Tällä ei kuitenkaan tiedetä olevan kliinistä merkitystä *H. influenzae* -mikrobin aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoidon kannalta.
3. Kannat, joiden MIC-arvot ylittävät herkyyden raja-arvon, ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä ilmoitettu lainkaan. Tällaisten isolaattien tunnistaminen ja herkkyyttestit on uusittava. Jos uusi testi vahvistaa aiemmat tulokset, isolaatti on lähetettävä referenssilaboratorioon. Näiden kantojen ilmoitetaan olevan resistentejä, kunnes saadaan tietoa kliinisestä vasteesta isolaateilla, joiden MIC-arvo ylittää vahvistetusti tämänhetkisen resistenssiraja-arvon.
4. Raja-arvot koskevat 500 mg x 1 ja 500 mg x 2 oraalisia annoksia ja 500 mg x 1 ja 500 mg x 2 laskimoon annettavia annoksia.

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

#### **Yleisesti herkät lajia** **Grampositiiviset aerobit**

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkät)  
*Staphylococcus saprophyticus*  
Ryhmien C ja G streptokokit

*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

**Gramnegatiiviset aerobit**

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

**Anaerobit**

*Peptostreptococcus*

**Muut**

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

**Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma**

**Grampositiiviset aerobit**

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

**Gramnegatiiviset aerobit**

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

**Anaerobit**

*Bacteroides fragilis*

**Luontaisesti resistentit kannat**

**Grampositiiviset aerobit**

*Enterococcus faecium*

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu levofloksasiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 99–100 %. Ruoka vaikuttaa vain vähäisessä määrin levofloksasiinin imeytymiseen.

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

#### Jakautuminen

Noin 30 – 40 % levofloksasiinista sitoutuu seerumin proteiineihin.

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

#### Jakautuminen kudoksiin ja elimistön nesteisiin

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

#### Biotransformaatio

Levofloksasiini metaboloituu hyvin vähäisessä määrin desmetyylilevofloksasiiniksi ja levofloksasiini-N-oksidiksi. Nämä virtsaan erittyvät metaboliitit vastaavat alle 5 %:a annoksesta. Levofloksasiini on stereokemiallisesti stabiili eikä läpikäy kiraalisen rakenteen inversiota.

#### Eliminaatio

Suun kautta tai laskimoon annettu levofloksasiini eliminoituu suhteellisen hitaasti plasmasta

( $t_{1/2}$  = 6–8 h). Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisteitse (> 85 % annetusta annoksesta).

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

Peroraalisesti ja laskimoon annetun levofloksasiinin 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:n annoksilla

#### Erytisyryhmät

##### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

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

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

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

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Erot sukupuolten välillä*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**



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

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

Levofloksasiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- eikä nisäkässoluissa, mutta aiheutti kromosomipoikkeavuuksia kiinanhamsterin keuhkosoluissa *in vitro*. Vaikutukset johtuvat topoisomeraasi II:n estymisestä. *In vivo* -tutkimuksissa (mikrotumat, sisarkromatidivaihdokset, odottamaton DNA-synteesi, dominoiva letaalitesti) ei havaittu lainkaan genotoksisuutta.

Hiirellä tehdyt tutkimukset osoittivat, että levofloksasiinilla on valotoksinen vaikutus vain hyvin suurilla annoksilla käytettäessä. Levofloksasiinilla ei havaittu olevan genotoksista vaikutusta fotomutagenisuustestissä, ja se vähensi kasvainten kehittymistä fotokarsinogeenisuustutkimuksessa.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksiipropyyliselluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

Hypromelloosi  
Makrogoli 4000  
Indigokarmiini (E132)  
Paraoranssi (E110)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172) (*vain 500 mg*)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 32131

500 mg: 32132

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.3.2015

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 27.1.2020

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.10.2020