

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofloxacin Orion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- akuutti pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatietulehdukset (ks. kohta 4.4)
- krooninen bakteeriprostaatti
- inhalaatiopernarutto: altistuksen jälkeinen estohoito ja parantava hoito (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Levofloxacin Orion -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

Levofloxacin Orion -tablettien käytöstä voidaan antaa seuraavat annossuositukset:

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

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Vuorokausiannos</b> ( <i>vaikeusasteen mukaan</i> )	<b>Hoidon kesto</b> ( <i>vaikeusasteen mukaan</i> )
Akuutti bakteerisinuiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	10–14 vrk
Keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vrk
Avohoitokeuhkokuume	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vrk
Akuutti pyelonefriitti	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset	500 mg kerran vuorokaudessa	7–14 vrk
Komplisoitumaton kystiitti	250 mg kerran vuorokaudessa	3 vrk
Krooninen bakteeriprostatiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	28 vrk
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vrk
Inhalaatiopernarutto	500 mg kerran vuorokaudessa	8 viikkoa

### Eritisryhmät

*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:</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) <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.

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### lääkät potilaat

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

### Pediatriset potilaat

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

### Antotapa

Levofloksasiinitabletit niellään murskaamatta riittävän nestemäärän kera. Tabletin voi jakaa jakourteesta annoksen sovittamiseksi. Tabletit voi ottaa aterioiden yhteydessä tai niiden välillä. Levofloksasiinitabletit on otettava viimeistään kaksi tuntia ennen rautasuoloja, sinkkisuoloja, magnesiumia tai alumiinia sisältäviä antasideja, didanosia (koskee vain didanosiinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuraineita) 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, joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- epileptikot
- potilaat, joilla on anamneesissa flurokinolonihoitoon 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).

### 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 laboratorikokein (ja ellei MRSA-infektioiden hoitoon yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetä epäasianmukaisena).

Levofloksasiinia voidaan käyttää akuutin bakteerisinuiitin ja keuhkohtaumataudin akuutissa pahenemisvaiheessa, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien, jos infektiot on todettu asianmukaisesti.

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

Inhalaatiopernarutto: Käyttö ihmiselle 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 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 valmisteiden 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 fluorokinolonihoiton aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, potilailla, jotka saavat levofloksasiinia 1 000 mg vuorokaudessa, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, 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 vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

### *Clostridium difficile* -tauti

Levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen (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 lievistä 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* -tauti 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, levofloksasiinin 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 hemolysin varalta.

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

### Yliherkkyysoireet

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia yliherkkyysoireitä (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. UV-lamppu, 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).

### 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 sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (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 sydänläppänsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aneurysman tai dissekaation että sydänläppävuotoa/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 Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänläppävuodon/läppäinsuffisienssia (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 hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

#### 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, myös 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).

#### Superinfektio

Levofloksasiinin käyttö, etenkin pitkäaikaisesti, voi aiheuttaa sille 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 saattaa 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 Orion -valmisteeseen

##### Rautasuolat, sinkkisuolat, magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, didanosini

Levofloksasiinin imeytyminen huononee merkittävästi, jos Levofloxacin Orion -tabletteja otetaan yhdessä rautasuolojen, magnesiumia tai alumiinia sisältävien antasidien tai didanosinin kanssa

(koskee vain didanosiinivalmisteita, 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 didanosiinien (koskee vain didanosiinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuriaineita) käyttöä 2 tunnin ajan ennen Levofloxacin Orion -tablettien ottamista ja 2 tunnin ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Kalsiumsuoloilla on vain vähäinen vaikutus suun kautta otetun levofloksasiinin imeytymiseen.

#### Sukralfaatti

Levofloxacin Orion -tablettien biologinen hyötyosuus pienenee merkittävästi, jos niitä otetaan yhdessä sukralfaatin kanssa. Jos potilaan on käytettävä sekä sukralfaattia että Levofloxacin Orion -valmistetta, sukralfaatti on hyvä ottaa 2 tuntia Levofloxacin Orion -tabletin jälkeen (ks. kohta 4.2).

#### Teofylliini, fenbufeeni tai 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 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.

#### Levofloxacin Orion -tablettien 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. Levofloxacin Orion -tabletit 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, koska 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

Levofloxacin Orion -valmisteen käyttö 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**

Levofloxacin Orion -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai 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.

Haittavaikutukset esitetään seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

### Haittavaikutustaulukko

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
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 <sup>1</sup> , anafylaktoidi sokki <sup>1</sup> (ks. kohta 4.4)
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitus		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 esim. 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), parestasiat, muistin heikkeneminen	Perifeerinen sensorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), perifeerinen sensomotorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), parosmia, myös anosmia, dyskinesia, ekstrapyramidaali-häiriö, ageusia, pyörtyminen, idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio
Silmät*			Näköhäiriöt, kuten näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä näön menetys (ks. kohta 4.4), uveiitti
Kuulo ja tasapainoelin*		Kiertohuimaus	Tinnitus	Kuulohäiriöt, kuulon heikkeneminen
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**			Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus		Bronkospasmi, allerginen pneumoniitti
Ruuansulatus-elimistö	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi	Vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat, ummetus		verenripuli, joka voi hyvin harvinaisissa tapauksissa viitata enterokoliittiin, myös pseudomembranoottiseen koliittiin (ks. kohta 4.4), haimatulehdus
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen (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 kud <sup>2</sup>		Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, voimakas hikoilu	Yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), toistopunoittuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> , 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. akillesjänneessä), lihasheikkous, jolla voi olla suuri merkitys <i>myasthenia gravis</i> -potilaalle (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyyysi, jännerepeämä (esim. akillesjänneessä) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), nivelsiteen repeämä, lihasrepeämä, niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaalinefriitin vuoksi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*		Voimattomuus	Kuume	Kipu (myös selkä-, rinta- ja raajakipu)

<sup>1</sup> Anafylaktisia tai anafylaktoideja reaktioita voi joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

<sup>2</sup> Iho- ja limakalvoreaktioita voi joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

Muita fluorokinolonihoidon yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia ovat

- porfyriakohtaukset porfyriapotilailla.

\* 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 (ks. kohta 4.4).

#### 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](http://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 Orion -tablettien akuutin yliannostuksen jälkeen esiintyviä oireita ovat keskushermosto-oireet, kuten sekavuus, huimaus, tajunnan tason aleneminen, kouristuskohtaukset, QT-ajan piteneminen ja ruuansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi ja limakalvohaavaumat.

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. Mahan limakalvon suojaamiseen voidaan käyttää antasidemia. Levofloksasiiniä ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä, peritoneaalidialyysillä eikä CAPD-dialyysillä. Spesifistä vasta-ainetta ei ole.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Levofloksasiini on fluorokinolonien ryhmään kuuluva synteettinen bakteerilääke 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 levofloksasiinierkkyyteen.

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

### Raja-arvot

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

EUCASTin kliiniset MIC-raja-arvot levofloksasiinille (versio 10.0, 2020-01-01):

<b>Patogeeni</b>	<b>Herkkä</b>	<b>Resistentti</b>
<i>Enterobacterales</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaasinegatiiviset stafylokokit	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola, urinae</i> <sup>2</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Farmakokineettiset-farmakodynaamiset taitekohdat (ei lajikohtainen)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

<sup>1</sup> vain virtsatieinfektiot, joihin ei liity komplikaatioita

<sup>2</sup> yliherkkyys, jonka taustalla voi olla yliherkkyys siprofloksasiinille

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 resistenssilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla.

### Yleisesti herkäät lajit

#### Grampositiiviset aerobit

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* (metisillinille herkäät)

*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, joille 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 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 desmetyyli-levofloksasiiniksi ja levofloksasiini-N-oksidiksi. Nämä virtsaan erittyvät metaboliitit vastaavat alle 5 % 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 tuntia). Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisteitse (> 85 % annetusta annoksesta).

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

Perorallisesti 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.

#### 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 marginaalisia 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- tai nisäkäsoluissa, 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 suuria annoksia 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 täysikasvuisilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kalvopäällysteiset Levofloxacin Orion -tabletit sisältävät seuraavia apuaineita.

#### Tabletin ydin:

Krospovidoni (E1202)

Hypromelloosi (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Talkki (E553B)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553B)

Makrogoli

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Rautaoksidi, punainen (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpinäkyvä PVC-alumiiniläpipainolevy, jossa on kalvopäällysteisiä tabletteja.  
Pakkauskoot: 7, 10 tai 50 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Jakouurre mahdollistaa annoksen sovittamisen potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt.  
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

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

32809

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.4.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.4.2021



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levofloxacin Orion 500 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller levofloxacinhemihydrat motsvarande 500 mg levofloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Vid nedanstående indikationer ska Levofloxacin Orion endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

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

Levofloxacin Orion kan också användas för att slutföra behandlingen av patienter som har visat förbättring under inledande behandling med intravenöst levofloxacin.

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Levofloxacin Orion tabletter tas en eller två gånger dagligen. Doseringen beror på typ och svårighetsgrad av infektionen och känslighet hos den förmodat orsakande patogenen. Levofloxacin Orion kan också användas för att slutföra behandlingen av patienter som har visat förbättring under inledande behandling med intravenöst levofloxacin; samma doser kan användas förutsatt att bioekvivalensen av den parenterala och den perorala formuleringen är densamma.

### Dosering

Följande doseringsrekommendationer kan ges för Levofloxacin Orion:

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

<b>Indikation</b>	<b>Dagsdos</b> <i>(efter svårighetsgrad)</i>	<b>Behandlingslängd</b> <i>(efter svårighetsgrad)</i>
Akut bakteriell sinusit	500 mg en gång dagligen	10–14 dagar
Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit	500 mg en gång dagligen	7–10 dagar
Samhällsförvärvad pneumoni	500 mg en eller två gånger dagligen	7–14 dagar
Akut pyelonefrit	500 mg en gång dagligen	7–10 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg en gång dagligen	7–14 dagar
Okomplicerad cystit	250 mg en gång dagligen	3 dagar
Kronisk bakteriell prostatit	500 mg en gång dagligen	28 dagar
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	500 mg en eller två gånger dagligen	7–14 dagar
Inhalationsantrax	500 mg en gång dagligen	8 veckor

### Särskilda populationer

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

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

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

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Äldre

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

### Pediatrisk population

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

### Administrerings sätt

Levofloxacin Orion tabletter ska sväljas hela, utan att krossas, med tillräcklig mängd vätska. För att anpassa dosen kan de delas vid brytskåran. Tabletterna kan tas i samband med måltider eller mellan måltiderna. Levofloxacin Orion tabletter ska tas minst 2 timmar före eller efter intag av järnsalter, zinksalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida eller didanosin (*endast didanosinformuleringar som innehåller aluminium eller magnesium som buffrande ämnen*) och sulkralfat, eftersom absorptionen av levofloxacin kan minska (se avsnitt 4.5).

## **4.3 Kontraindikationer**

Levofloxacin Orion tabletter ska inte användas:

- hos patienter överkänsliga mot levofloxacin eller andra kinoloner eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med epilepsi
- hos patienter med sensjukdom i anamnesen i samband med 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 och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med levofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

### 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).

Levofloxacin kan användas vid behandling av akut bakteriell sinusit och akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit när dessa infektioner har diagnostiserats.

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

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

### Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala,

neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Levofloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

#### Seninflammation och senruptur

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

#### Clostridium difficile-associerad diarré

Diarré, särskilt om den är svår, ihållande och/eller blodig, under eller efter behandling med levofloxacin (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan vara symtom på *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD). CDAD kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande, av vilken allvarligaste formen är pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8). Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter behandling med levofloxacin. Om CDAD misstänks eller bekräftas, ska levofloxacin utsättas omedelbart och lämplig behandling inledas utan dröjsmål. Antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerade i denna kliniska situation.

#### Patienter predisponerade för kramper

Kinoloner kan sänka kramptröskeln och utlösa anfall. Levofloxacin är kontraindicerat hos patienter med epilepsi i anamnesen (se avsnitt 4.3). I likhet med andra kinoloner ska de användas med yttersta försiktighet hos patienter predisponerade för kramper eller vid samtidig behandling med aktiva substanser som sänker tröskeln för cerebrala kramper t.ex. teofyllin (se avsnitt 4.5). Vid krampanfall (se avsnitt 4.8) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas.

#### Patienter med G-6 fosfatdehydrogenas-brist

Patienter med latent eller konstaterad brist på glukos-6 fosfatdehydrogenas kan ha benägenhet för hemolytiska reaktioner, när de behandlas med antibakteriella kinoloner. Om levofloxacin måste användas till dessa patienter ska potentiell uppkomst av hemolys övervakas.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom levofloxacin huvudsakligen utsöndras via njurarna, ska dosen av Levofloxacin Orion justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Överkänslighetsreaktioner

Levofloxacin kan orsaka allvarliga, potentiellt dödliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem och anafylaktisk chock), ibland efter den första dosen (se avsnitt 4.8). Patienterna ska omedelbart avbryta behandlingen och kontakta sin läkare eller akutläkare, som kommer att initiera lämpliga nödgärder.

#### Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (också känt som Lyells syndrom), Stevens Johnsons syndrom och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska 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 bör övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller DRESS under användning med levofloxacin ska behandling med levofloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

### Dysglykemi

Som med alla kinoloner har störningar i blodsocker rapporterats, både hypoglykemi och hyperglykemi, inträffar oftare hos äldre, vanligen hos diabetiker som får samtidig behandling med perorala antidiabetesmedel (t.ex. glibenklamid) eller med insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Hos diabetiker rekommenderas noggrann övervakning av blodglukos (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med Levofloxacin Orion bör avbrytas omedelbart om en patient rapporterar störningar i blodsocker och annan icke-kinolon antibiotika 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 protrombintiden (INR) och/eller blödning hos patienter som behandlas med levofloxacin kombinerat med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin), bör upprepade koagulationstester utföras när dessa läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

### Psykotiska reaktioner

Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som får kinoloner, inklusive levofloxacin. I mycket sällsynta fall har dessa utvecklats till självmordstankar och självskaðebeteende, ibland efter endast en dos av levofloxacin (se avsnitt 4.8). I händelse av att patienten utvecklar sådana reaktioner bör behandlingen med levofloxacin omedelbart avbrytas vid första tecken eller symtom på dessa reaktioner och patienterna bör rådas att kontakta läkare för rådgivning. Annan icke-kinolon antibiotika bör övervägas och lämpliga åtgärder sättas in. Försiktighet rekommenderas om levofloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med anamnes på psykiatrisk sjukdom.

### QT-förlängning

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

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

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

### Aortaaneurysm och -dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i 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 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 Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom

- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasu arterit, jättecellarterit, känt 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 rådats att omedelbart kontakta läkare på akutuvsavdelning.

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

#### Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet 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 svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

#### Lever och gallvägar

Fall av levernekros och dödlig leversvikt har rapporterats med levofloxacin, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar t.ex. sepsis (se avsnitt 4.8). Patienter bör uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symtom på leversjukdom utvecklas som anorexi, gulst, 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 känt anamnes på myasthenia gravis.

#### Synstörningar

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

#### Superinfektion

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

#### Interferens med laboratorieprover

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

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

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

#### Effekt av andra läkemedel på Levofloxacin Orion

##### Järnsalter, zinksalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida, didanosin

Absorptionen av levofloxacin minskar signifikant då järnsalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida eller didanosin (*endast didanosinformeruleringar som innehåller aluminium eller magnesium som buffrande ämnen*) administreras samtidigt med Levofloxacin Orion

tabletter. Samtidigt intag av fluorokonolon med multivitaminerna som innehåller zink, tycks minska den orala absorptionen. Det rekommenderas att medel som innehåller bivalenta eller trivalenta kationer såsom järnsalter, zinksalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida eller didanosin (*endast didanosinformuleringar som innehåller aluminium eller magnesium som buffrande ämnen*) ska tas minst 2 timmar före eller efter intag av Levofloxacin Orion tabletter (se avsnitt 4.2). Kalciumsalter har minimal påverkan på den orala absorptionen av levofloxacin.

#### Sukralfat

Biotillgängligheten av Levofloxacin Orion tabletter är signifikant minskad vid samtidigt intag av sukralfat. Om patienten får både sukralfat och Levofloxacin Orion, bör sukralfat ges 2 timmar efter intag av Levofloxacin Orion tabletter (se avsnitt 4.2).

#### Teofyllin, fenbufen eller liknande icke-steroida antiinflammatoriska medel

Inga farmakokinetiska interaktioner för levofloxacin kunde noteras med teofyllin i en klinisk studie. En uttalad sänkning av tröskeln för cerebrala kramper kan emellertid inträffa om kinoloner ges samtidigt med teofyllin, icke-steroida antiinflammatoriska medel eller andra medel som sänker kramptröskeln.

Koncentrationen av levofloxacin var 13 % högre i närvaro av fenbufen än vid monoterapi.

#### Probenecid och cimetidin

Probenecid och cimetidin har en statistiskt signifikant effekt på eliminationen av levofloxacin. Renalt clearance av levofloxacin reducerades av cimetidin (24 %) och probenecid (34 %). Detta beror på att båda substanserna har förmåga att blockera den renala tubulära sekretionen av levofloxacin. Med de testdoser som gavs i studien är det emellertid osannolikt att de signifikanta kinetiska skillnaderna har någon klinisk relevans.

Försiktighet ska iakttas när levofloxacin ges samtidigt med läkemedel som påverkar den tubulära renala sekretionen såsom probenecid och cimetidin, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Övrig relevant information

Kliniska farmakologiska studier har visat att levofloxacins farmakokinetik inte påverkades i någon kliniskt relevant utsträckning, när levofloxacin administrerades tillsammans med följande läkemedel: kalciumkarbonat, digoxin, glibenklamid, ranitidin.

#### Levofloxacin Orions effekt på andra läkemedel

##### Ciklosporin

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

##### Vitamin K-antagonister

Ökad protrombintid (INR) och/eller blödning, som kan vara allvarlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin).

Koagulationstester bör därför följas hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister (se avsnitt 4.4).

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

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

##### Övrig relevant information

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

## Andra former av interaktioner

### Föda

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

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

### Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användning av levofloxacon hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på någon direkt eller indirekt skadlig effekt avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). I avsaknad av humandata och då experimentella data antyder en risk för att fluorokinoloner kan skada vikt bärande brosk hos växande organismer, får levofloxacin inte ges till gravida kvinnor (se avsnitten 4.3 och 5.3).

### Amning

Levofloxacin är kontraindicerat hos ammande kvinnor. Det finns otillräcklig information om utsöndring av levofloxacin i bröstmjölk. Andra fluorokinoloner utsöndras dock i bröstmjölk. I avsaknad av humandata och då experimentella data antyder en risk för att fluorokinoloner kan skada vikt bärande brosk hos växande organismer, får levofloxacin inte ges till ammande kvinnor (se avsnitten 4.3 och 5.3).

### Fertilitet

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Levofloxacin Orion har mindre eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (t.ex. yrsel/vertigo, sömnhighet, 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 8 300 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.

Tabell med biverkningar

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 candidainfektion, resistens mot patogener		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, eosinofili	Trombocytopeni, neutropeni	Pancytopeni, agranulocytos, hemolytisk anemi
Immun-systemet			Angioödem, överkänslighet (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk chock <sup>1</sup> , anafylaktoid chock <sup>1</sup> (se avsnitt 4.4)



<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; 1/100)</b>	<b>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math>, &lt; 1/1\ 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
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, ångslan	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)
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), luktsstörning inklusive avsaknad av luktsinne, dyskinesi, extrapyramidal störning, förlorad smakförmåelse, synkope, benign intrakraniell hypertension
Ögon*			Synstörningarsåsom dimsyn (se avsnitt 4.4)	Övergående synnedsättning (se avsnitt 4.4), uveit
Öron och balansorgan*		Vertigo	Tinnitus	Hörselnedsättning, hörselskada
Hjärtat**			Takykardi, palpitation	Ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd, ventrikelarytmi och torsade de pointes (har främst rapporterats hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.9)
Blodkärlet**			Hypotension	
Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum		Dyspné		Bronkospasm, allergisk pneumoni
Magtarmkanalen	Diarré, kräkning, illamående	Buksmärta, dyspepsi, flatulens, förstoppning		Blodig diarré vilket i mycket sällsynta fall kan indikera enterokolit inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4), pankreatit

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)
Lever och gallvägar	Leverenzymstegring (ALAT/ ASAT, alkaliska fosfataser, GGT)	Bilirubinökning		Gulsot och allvarlig leverskada inklusive fall med dödlig akut leversvikt, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (se avsnitt 4.4), hepatit
Hud och subkutan vävnad <sup>2</sup>		Utslag, klåda, urtikaria, hyperhidros	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, fotosensitivitetsreaktion (se avsnitt 4.4), leukocytoklastisk vaskulit, stomatit
Muskulo-skeletala systemet och bindväv*		Artralgi, myalgi	Sensjukdomar (se avsnitten 4.3 och 4.4) inklusive tendinit (t.ex. akillessena), muskelsvaghet, som kan vara av särskild betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys, senruptur (t.ex. akillessena) (se avsnitten 4.3 och 4.4), ligamentruptur, muskelruptur, artrit
Njurar och urinvägar		Serumkreatininökning	Akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <sup>b</sup>		Asteni	Feber	Smärta (inklusive smärta i rygg, bröst och extremiteter)

<sup>1</sup> Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner kan ibland uppträda redan efter den första dosen

<sup>2</sup> Mukokutana reaktioner kan ibland uppträda redan efter den första dosen

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

- porfyriattacker hos patienter med porfyri.

\*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, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

\*\*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)

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 konvulsiva kramper, förlängt QT-intervall samt gastrointestinala reaktioner såsom illamående och slemhinneerosioner, de viktigaste symtomen att förvänta vid akut överdosering av Levofloxacin Orion tabletter.

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

Vid överdosering ska symtomatisk behandling ges. EKG-övervakning ska ske pga möjligheten av förlängning av QT-intervallet. Antacida kan användas för att skydda magslemhinnan. Hemodialys, inklusive peritonealdialys och CAPD, är inte effektiv att avlägsna levofloxacin från kroppen. Ingen specifik antidot finns.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

#### Verkningsmekanism

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

#### PK/PD förhållande

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

#### Resistensmekanism

Resistens mot levofloxacin 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).

*EUCASR kliniska MIC-brytpunkter för levofloxacin (version 10.0, 2020-01-01):*

<b>Patogen</b>	<b>Känsliga</b>	<b>Resistenta</b>
Enterobacterales	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Koagulasnegativa stafylokocker	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola, urinae</i> <sup>2</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Farmakokinetik-farmakodynamikbrytpunkter (ej artrelaterade)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

<sup>1</sup> Endast okomplicerade urinvägsinfektioner.

<sup>2</sup> 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.

Vanligen känsliga arter

*Aeroba grampositiva bakterier*

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus methicillin-susceptible*  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococci, group C and G*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

*Aeroba gramnegativa bakterier*

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

*Anaeroba bakterier*

*Peptostreptococcus*

Övriga

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*

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

Arter för vilka förvärvad resistens kan orsaka problem

*Aeroba grampositiva bakterier*  
*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* methicillin-resistent\*  
Coagulase negative *Staphylococcus spp*

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

*Anaeroba bakterier*  
*Bacteroides fragilis*

Ärftligt resistent stammar

*Aeroba grampositiva bakterier*  
*Enterococcus faecium*

\* Det är mycket troligt att meticillinresistent *S. aureus* även är samresistent mot fluorokinoloner, inklusive levofloxacin.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

Föda har liten effekt på absorptionen av levofloxacin.

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

### Distribution

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

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

### Penetration av vävnader och kroppsvätskor

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

Genomsnittligt synbar total kroppsclearance efter en enstaka dos av 500 mg var  $175 \pm 29,2$  ml/min.

Det finns inga väsentliga skillnader avseende levofloxacinens farmakokinetik efter en intravenös eller en peroral dos, vilket tyder på att den peroral och den intravenösa administreringsvägen är utbytbar.

### Linjäritet

Levofloxacinens farmakokinetik är linjär i intervallet 50 till 1 000 mg.

### Särskilda patientgrupper

#### Patienter med njurinsufficiens

Levofloxacinens farmakokinetik påverkas av nedsatt njurfunktion. Med nedsatt njurfunktion är den renala eliminationen och clearance minskade och halveringstiden för eliminationen är ökad, som visas i nedanstående tabell:

Farmakokinetik vid njurinsufficiens efter en enstaka dos av 500 mg

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

#### Äldre personer

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

#### Könsskillnader

Separata analyser för manliga och kvinnliga patienter visade små till marginella könsskillnader i farmakokinetiken för levofloxacin. Det finns inga belägg för att dessa könsskillnader har någon klinisk betydelse.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende toxicitet vid enstaka och upprepade doser, karcinogen potential samt toxicitet vid reproduktion och utveckling.

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor och den enda effekten på fetus var fördröjd mognad, som ett resultat av maternell toxicitet.

Levofloxacin inducerade ej genmutationer hos bakterieceller eller däggdjursceller, men gav upphov till kromosomavvikelse *in vitro* i lungceller från kinesisk hamster. Dessa effekter kan tillskrivas hämning av topoisomeras II. *In vivo*-tester (mikrokärna, syster-kromatidutbyte, felaktig DNA-syntes, dominant letaltest) visade ingen gentoxisk potential.

Studier på mus visade att levofloxacin har fototoxisk aktivitet endast vid mycket höga doser.

Levofloxacin visade ingen gentoxisk potential i ett fotomutagenicitetstest och minskade tumörutvecklingen i en fotokarcinogenicitetsstudie.

I likhet med andra fluorokinoloner visade levofloxacin effekter på brosk (blåsor och kaviteter) hos råttor och hundar. Dessa fynd var mer uttalade hos unga djur.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Levofloxacin Orion filmdragerade tabletter innehåller följande hjälpämnen:

#### Tablettkärna:

Kros повідon (E1202)

Hypromellos (E464)

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Talk (E553B)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Film dragering:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Talk (E553B)

Makrogol

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32809

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

Datum för det första godkännandet: 20.4.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.4.2021