

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofloxacin Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg levofloksasiinia (levofloksasiinihemihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti. Toisella puolella merkintä ”LVO” jakouurre ”250” ja toisella puolella ”G” jakouurre ”G”. Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levofloxacin Mylan -tabletti on tarkoitettu aikuisille seuraavien levofloksasiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien lievien tai kohtalaisen vaikeiden infektioiden hoitoon:

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (diagnosoitu asianmukaisesti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaan; tapauksissa, joissa tavanomaisten tämän infektion hoitoon suositeltujen antibioottien ei katsota soveltuvan ensisijaiseksi hoidoksi, tai jos infektio ei ole parantunut käytettäessä näitä)
- akuutti bakteerin aiheuttaman kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe (diagnosoitu asianmukaisesti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaan; tapauksissa, joissa tavanomaisten tämän infektion hoitoon suositeltujen antibioottien ei katsota soveltuvan ensisijaiseksi hoidoksi, tai jos infektio ei ole parantunut käytettäessä näitä)
- avohoitopneumonia (tapauksissa, joissa tavanomaisten tämän infektion hoitoon suositeltujen antibioottien ei katsota soveltuvan ensisijaiseksi hoidoksi)
- komplisoitumattomat virtsatieinfektiot
- komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti
- krooninen bakteerin aiheuttama prostatiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot.

Ennen levofloksasiinihoidon määräämistä on huomioitava fluorokinolonien tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja/tai paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Levofloxacin Mylan -tabletit annostellaan kerran tai 2 kertaa vuorokaudessa. Annostukseen vaikuttaa infektion tyyppi ja vaikeusaste sekä taudin aiheuttajaksi oletetun patogeenin herkkyys.

Hoidon kesto

Hoidon kesto vaihtelee taudin kulun mukaan (ks. taulukko jäljempänä). Kuten yleensäkin antibioottihoitoa, levofloksasiinin antoa on jatkettava vähintään 48–72 tuntia sen jälkeen, kun potilas on kuumeeton tai on saatu todisteet bakteerin täydellisestä hävittämisestä.

Antotapa

Levofloxacin Mylan -tabletit on nieltävä riittävän nestemäärän kera. Tabletteja ei saa murskata. Tabletti voidaan jakaa siinä olevan jakourteen avulla sopivan annoksen saamiseksi. Tabletit voidaan ottaa aterian aikana tai aterioiden välillä. Levofloxacin Mylan -tabletit on otettava vähintään 2 tuntia ennen rauta-, antasidi- ja sukralfaattivalmisteita tai vähintään 2 tuntia näiden jälkeen, koska imeytyminen saattaa heikentyä (ks. kohta 4.5).

Levofloxacin Mylan -valmisteelle on olemassa seuraavat annossuositukset:

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min)

Käyttöaihe	Päivittäinen annostus (vaikeusasteen mukaan)	Hoidon kesto
Akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	10–14 vuorokautta
Akuutti bakteerin aiheuttaman kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe	250–500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vuorokautta
Avohoitopneumonia	500 mg 1–2 kertaa vuorokaudessa	7–14 vuorokautta
Komplisoitumattomat virtsatieinfektiot	250 mg kerran vuorokaudessa	3 vuorokautta
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti	250 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vuorokautta
Krooninen bakteerin aiheuttama prostatiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	28 vuorokautta
Iho- ja pehmytkudosinfektiot	250 mg kerran vuorokaudessa tai 500 mg 1–2 kertaa vuorokaudessa	7–14 vuorokautta

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

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

¹Lisäannoksia ei tarvita hemodialyysin tai CAPD:n jälkeen.

Annostus potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, koska levofloksasiini ei metaboloidu merkittävässä määrin maksassa vaan erittyy pääasiassa munuaisten kautta.

Annostus iäkkäillä

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla muulloin kuin munuaisten vajaatoiminnan vuoksi (ks. kohta 4.4 QT-ajan pidentyminen).

Annostus lapsilla

Levofloksasiinin käyttö on vasta-aiheista lapsilla ja kasvavilla nuorilla (alle 18-vuotiailla) (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

Levofloxacin Mylan -tabletteja ei saa käyttää:

- potilailla, jotka ovat yliherkkiä levofloksasiinille tai muille kinoloneille tai jollekin valmisteen apuaineelle
- epileptikoille
- potilailla, joilla on esiintynyt jännevaivoja fluorokinolonihoidon yhteydessä
- lapsilla tai kasvavilla nuorilla (alle 18-vuotiailla)
- raskauden aikana
- imettävillä naisilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levofloksasiini ei ole välttämättä optimaalinen hoito pneumokokin aiheuttaman pneumonian kaikista vaikeimmissa tapauksissa.

Pseudomonas aeruginosan aiheuttamissa sairaalainfektioissa saatetaan tarvita yhdistelmähoitoa.

Tendiniitti ja jänteen repeämä

Tendiniittiä saattaa ilmaantua harvoin. Se ilmenee useimmiten akillesjänteessä ja saattaa johtaa jänteen repeämään. Riski saada tendiniitti ja jänteen repeämä on suurempi iäkkäillä potilailla ja kortikosteroideja käyttävillä potilailla. Näiden potilaiden huolellinen seuranta on siksi välttämätöntä, jos heille määrätään Levofloxacin Mylan -tabletteja. Kaikkien potilaiden on otettava yhteyttä lääkäriin, jos tendiniitin oireita ilmenee. Jos tendiniittiä epäillään, Levofloxacin Mylan -hoito on keskeytettävä välittömästi ja aloitettava asianmukainen vahingoittuneen jänteen hoito (esim. immobilisaatio).

Clostridium difficileen liittyvät sairaudet

Ripuli Levofloxacin Mylan -hoidon aikana tai sen jälkeen, erityisesti jos se on vaikeaa, jatkuvaa ja/tai veristä, saattaa olla oire *Clostridium difficileen* liittyvästä sairaudesta, jonka vakavin muoto on pseudomembranoottinen koliitti. Jos pseudomembranoottista koliittia epäillään, Levofloxacin Mylan -tablettien käyttö on heti keskeytettävä ja potilaalle on annettava viipymättä tarvittavaa tuki- ja erityishoitoa (esim. vankomysiinia suun kautta). Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa kiellettyjä.

Kouristuksille alttiit potilaat

Levofloxacin Mylan -tabletit ovat vasta-aiheisia epileptikoilla. Kuten muitakin kinoloneja, niitä on käytettävä erittäin varoen potilailla, jotka ovat alttiita kouristuksille, kuten keskushermoston vaurion omaavilla potilailla tai potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti fenbufofenilla ja sen kaltaisilla ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä, tai kouristuskynnystä alentavilla lääkkeillä, esim. teofylliinillä (ks. kohta 4.5). Kouristuskohtauksen ilmaantuessa Levofloxacin Mylan -hoito on keskeytettävä.

Potilaat, joilla on G-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Potilaat, joilla on latentti tai todellinen glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin aktiivisuuden puutos, voivat olla alttiimpia hemolyyttisille reaktioille, kun heitä hoidetaan kinolonityypisillä infektioilääkkeillä. Siksi levofloksasiinia on käytettävä varoen näillä potilailla.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska levofloksasiini erittyy pääosin munuaisten kautta, Levofloxacin Mylan -tablettien annosta on muutettava munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Yliherkkyysoireet

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia yliherkkyysoireita (esim. angioedeemasta anafylaktiseen sokkiin) joskus ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaan on lopetettava hoito välittömästi ja otettava yhteyttä omaan lääkäriin tai päivystävään lääkäriin, joka aloittaa tarvittavat hätätoimenpiteet.

Hypoglykemia

Kuten kaikilla kinoloneilla, hypoglykemiaa on raportoitu, yleensä diabetespotilailla, jotka saavat samanaikaisesti oraalista diabeteslääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Näiden diabeetikkojen veren glukoosiarvon tarkkaa seuranta suositellaan (ks. kohta 4.8).

Valolle herkistymisen estäminen

Vaikka valolle herkistyminen levofloksasiinia käytettäessä on hyvin harvinaista, suositellaan, että potilaat eivät altistaisi itseään tarpeettomasti voimakkaalle auringonvalolle tai keinotekoiselle UV-valolle (esim. aurinkolamppu tai solarium) valolle herkistymisen estämiseksi.

Potilaat, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla

On mahdollista, että PT/INR-arvot kohoavat koagulaatiotesteissä ja/tai potilaille ilmaantuu verenvuotoa, kun Levofloxacin Mylan -hoito yhdistetään K-vitamiinin antagonistiin (esim. varfariiniin). Tästä syystä koagulaatiotestien arvoja on seurattava, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Psykoottiset reaktiot

Psykoottisia reaktioita on raportoitu potilailla, jotka saavat kinoloneja, mukaan lukien levofloksasiinia. Hyvin harvinaisissa tapauksissa nämä reaktiot ovat kehittyneet itsemurha-ajatuksiksi ja itselle vaaralliseksi käyttäytymiseksi, joskus jo levofloksasiinin kerta-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy näitä reaktioita, levofloksasiinihoito on keskeytettävä ja ryhdyttävä sopiviin toimenpiteisiin. Varovaisuutta suositellaan, jos levofloksasiinia käytetään psykoottisilla potilailla tai potilailla, joilla on ollut psyykkisiä sairauksia.

Sydän

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien levofloksasiinia, potilailla, joilla on tunnettu riski QT-ajan pidentymiselle, esim.

- synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä
 - samanaikaisesti käytettävät lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit ja antipsykootit)
 - hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
 - iäkkäät
 - sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia)
- (ks. kohdat 4.2 Iäkkäät, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Perifeerinen neuropatia

Sensorista tai sensomotorista perifeeristä neuropatiaa, joka saattaa ilmaantua nopeasti, on raportoitu fluorokinoloneja, mukaan lukien levofloksasiinia, saavilla potilailla. Levofloxacin Mylan -hoito on lopetettava, jos potilas kokee neuropatian oireita, jotta estetään palautumattoman tilan kehittyminen.

Opiaatit

Opiaatien määritys virtsasta saattaa antaa virheellisen positiivisen tuloksen levofloksasiinilla hoidetuilla potilailla. Opiaatien positiivinen seulontatulokset voi olla tarpeen vahvistaa spesifisemmällä menetelmällä.

Maksa ja sappi

Maksakuoliota ja jopa henkeä uhannutta maksan vajaatoimintaa on raportoitu levofloksasiinin käytön yhteydessä ensisijaisesti potilailla, joilla on vaikeita perussairauksia esim. sepsis (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos maksasairauden merkkejä ja oireita kehittyy. Näitä ovat ruokahaluttomuus, keltaisuus, tumma virtsa, kutina tai aristava vatsa.

Metisilliinille resistentti Staphylococcus aureus (MRSA)

Levofloksasiini ei tehoa MRSA:n aiheuttamiin infektiioihin (ks. kohta 5.1). Jos infektion epäillään olevan MRSA:n aiheuttama, levofloksasiini on yhdistettävä MRSA-infektioiden hoitoon hyväksytyyn lääkeaineeseen kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Muiden lääkkeiden vaikutus Levofloxacin Mylan -valmisteseen

Rautasuolat, magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit

Levofloksasiinin imeytyminen vähenee merkittävästi, jos Levofloxacin Mylan -tablettien kanssa otetaan samanaikaisesti rautasuoloja tai magnesiumia tai alumiinia sisältäviä antasideja. Valmisteita, jotka sisältävät kahden- tai kolmenarvoisia kationeja, kuten rautasuoloja, tai magnesiumia tai alumiinia sisältäviä antasideja, ei suositella otettavan kahta tuntia ennen eikä kahta tuntia jälkeen Levofloxacin Mylan -tablettien nauttimisen (ks. kohta 4.2). Yhteisvaikutusta ei ole todettu kalsiumkarbonaatin kanssa.

Sukralfaatti

Levofloxacin Mylan -tablettien hyötyosuus pienenee merkittävästi annettaessa ne samanaikaisesti sukralfaatin kanssa. Jos potilas käyttää samanaikaisesti sukralfaattia ja levofloksasiinia, sukralfaatti on parasta ottaa kaksi tuntia Levofloxacin Mylan -tablettien jälkeen (ks. kohta 4.2).

Teofylliini, fenbufeeni tai vastaavat ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet

Levofloksasiinilla ei ole todettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia teofylliinin kanssa kliinisessä tutkimuksessa. Merkittävää kouristuskynnyksen alenemista saattaa kuitenkin esiintyä, kun kinoloneja annetaan samanaikaisesti teofylliinin, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden tai muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden kanssa.

Levofloksasiinin pitoisuudet olivat noin 13 % suuremmat fenbufeenin kanssa annettaessa verrattuna antoon yksinään.

Probenesidi ja simetidiini

Probenesidilla ja simetidiinilla on tilastollisesti merkittävä vaikutus levofloksasiinin eliminaatioon. Levofloksasiinin munuaispuhdistuma pieneni simetidiinin vaikutuksesta 24 % ja probenesidin vaikutuksesta 34 %. Tämä johtuu siitä, että molemmat lääkeaineet kykenevät salpaamaan levofloksasiinin erityksen munuaistiehyissä. On kuitenkin epätodennäköistä, että tutkimuksessa käytetyillä annoksilla saadut kineettiset erot olisivat kliinisesti merkityksellisiä.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa levofloksasiinin kanssa samanaikaisesti lääkeaineita, jotka vaikuttavat munuaisten tubulaariseen eritykseen (esim. probenesidi ja simetidiini), erityisesti munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Muuta tietoa

Kliiniset farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että samanaikaisesti annettuna kalsiumkarbonaatti, digoksiini, glibenklamidi ja ranitidiini eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävässä määrin levofloksasiinin farmakokinetiikkaan.

Levofloxacin Mylan -tablettien vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Siklosporiini

Siklosporiinin puoliintumisaika piteni 33 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti levofloksasiinin kanssa.

K-vitamiiniantagonistit

Potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti levofloksasiinilla ja K-vitamiiniantagonisteilla (esim. varfariini), on raportoitu kohonneita arvoja koagulaatiotesteissä (PT/INR) ja/tai verenvuotoa, joka voi olla vakavaa. Koagulaatiotestien arvoja on siksi seurattava potilailla, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla (ks. kohta 4.4).

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Kuten muitakin fluorokinoloneja, levofloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät QT-

aikaa pidentäviä lääkkeitä (esim. luokkien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, antipsykootit) (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset

Ruoka

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei esiinny ruoan kanssa. Levofloxacin Mylan -tabletit voidaan siten ottaa riippumatta ruokailusta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä tehdyt lisääntymistä koskevat tutkimukset eivät tuoneet esiin erityisiä huolenaiheita. Levofloxacin Mylan -tabletteja ei kuitenkaan saa käyttää raskaana olevilla naisilla, koska ihmistä koskevat tiedot puuttuvat, ja koska fluorokinoloneilla on kokeellisesti todettu riski vaurioittaa kasvavan organismin painoa kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Levofloxacin Mylan -tabletteja ei saa käyttää imetyksen aikana, koska ihmistä koskevat tiedot puuttuvat, ja koska fluorokinoloneilla on kokeellisesti todettu riski vaurioittaa kasvavan organismin painoa kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietyt haittavaikutukset (esim. huimaus/heitehuimaus, uneliaisuus, näköhäiriöt) voivat heikentää potilaan keskittymis- ja reaktiokykyä ja siten aiheuttaa riskin tilanteissa, joissa nämä kyvyt ovat erityisen tärkeitä (esim. auton ajaminen tai koneen käyttäminen).

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kappaleessa esitetyt tiedot perustuvat yli 5000 potilaalla suoritettujen kliinisten tutkimusten tuloksiin ja laajaan kokemukseen markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on kuvattu seuraavassa MedDRA-elinjärjestelmäluokitukseen perustuen. Esiintymistiheys on määritelty käyttäen seuraavaa luokittelua: 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 ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (ei voida määrittää käytettävissä olevan tiedon perusteella). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Sydän

Harvinainen: Takykardia.

Yleisyys tuntematon: kammiorytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu enimmäkseen potilailla, joilla on riskitekijöitä QT-ajan pidentymiseen), QT-ajan pidentyminen EKG:ssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Eosinofilia, leukopenia.

Harvinainen: Neutropenia, trombosytopenia.

Hyvin harvinainen: Agranulosytoosi.

Yleisyys tuntematon: Hemolyyttinen anemia, pansytopenia.

Hermosto

Melko harvinainen: Huimaus, päänsärky, uneliaisuus.

Harvinainen: Kouristukset, vapina, parestesia.

Hyvin harvinainen: Sensorinen tai sensomotorinen perifeerinen neuropatia, makuhäiriö mukaan lukien makuaistin puute, hajuaistin häiriö mukaan lukien hajuaistin puute.

Silmät

Hyvin harvinainen: Näköhäiriö.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Heitehuimaus.

Hyvin harvinainen: Huonokuuloisuus.

Yleisyys tuntematon: Tinnitus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: Bronkospasmi/hengenahdistus.

Hyvin harvinainen: Allerginen pneumoniitti.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi, ripuli.

Melko harvinainen: Oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat, ummetus.

Harvinainen: Verinen ripuli, joka hyvin harvoin saattaa olla suolitulehduksen, myös pseudomembranoottisen koliitin, oire.

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen.

Hyvin harvinainen: Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. johtuen interstiaalisesta nefriitistä)

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: Ihottuma, kutina.

Harvinainen: Urtikaria.

Hyvin harvinainen: Angioneuroottinen edeema, valoyliherkkyysoireet.

Yleisyys tuntematon: Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, liikkahikoilu.

Limakalvo-ihoreaktiot saattavat joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: Jännevammat (ks. kohta 4.4.), mukaan lukien tendiniitti (esim. akillesjänne), nivelkipu, lihaskipu.

Hyvin harvinainen: Jänteen repeämä (ks. kohta 4.4). Tämä haittavaikutus saattaa ilmetä 48 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta ja se voi olla molemminpuolinen. Lihasteikkous, joka saattaa olla merkityksellinen myastenia gravis -potilaille.

Yleisyys tuntematon: Rabdomyolyysi.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Ruokahaluttomuus.

Hyvin harvinainen: Hypoglykemia, erityisesti diabeetikoilla (ks. kohta 4.4).

Infektiot

Melko harvinainen: Sieni-infektiot ja muiden resistenttien mikro-organismien lisääntyminen.

Verisuonisto

Harvinainen: Hypotensio.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Astenia.

Hyvin harvinainen: Kuume.

Yleisyys tuntematon: Kipu (mukaan lukien selkä- ja rintakipu sekä raajakivut).

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4).

Anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot voivat joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

Yleisyys tuntematon: Yliherkkyys (ks. kohta 4.4.).

Maksa ja sappi

Yleinen: Lisääntyneet maksaentsyymit (ALAT/ASAT, alkalinen fosfataasi, GGT).

Melko harvinainen: Bilirubiinipitoisuuden suureneminen veressä.

Hyvin harvinainen: Maksatulehdus.

Yleisyys tuntematon: Keltaisuutta ja vaikeita maksavaurioita, mukaan lukien tapauksia akuutista maksan vajaatoiminnasta, on raportoitu levofloksasiinin käytön yhteydessä ensisijaisesti potilailla, joilla on vaikeita perussairauksia (ks. kohta 4.4).

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: Unettomuus, hermostuneisuus.

Harvinainen: Psykoottinen häiriö, depressio, sekavuustila, agitaatio, levottomuus.

Hyvin harvinainen: Psykoottiset reaktiot, joihin saattaa liittyä itselle vaarallista käyttäytymistä, myös itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia (ks. kohta 4.4), hallusinaatio.

Muita haittavaikutuksia, jotka on liitetty fluorokinolonien antoon, ovat seuraavat:

- ekstrapyramidaaliset oireet ja muut lihaskoordinaatioon liittyvät häiriöt.
- allerginen verisuonitulehdus.
- porfyriakohtaukset porfyriaa sairastavilla potilailla.

4.9 Yliannostus

Eläimillä suoritettujen toksisuuskokeiden tai supratherapeuttisilla annoksilla tehtyjen kliinisten farmakologisten tutkimusten perusteella tärkeimmät oireet levofloksasiinin akuutin yliannostuksen jälkeen ovat keskushermosto-oireet, kuten sekavuus, huimaus, tajunnan häiriöt ja kouristuskohtaukset, QT-ajan piteneminen sekä ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi ja limakalvovauriot.

Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista hoitoa. EKG:tä on seurattava mahdollisen QT-ajan pitenemisen vuoksi. Antasideja voidaan käyttää suojaamaan mahan limakalvoa. Hemodialyysi, mukaan lukien peritoneaalidialyysi ja CAPD, eivät ole tehokkaita levofloksasiinin poistamiseksi elimistöstä. Spesifistä vastalääkettä ei ole olemassa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kinoliinijohdokset, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA

Levofloksasiini on synteettinen fluorokinoloniryhmän mikrobilääke. Se on raseemisen lääkeaineen ofloksasiinin S(-)-enantiomeeri.

Vaikutusmekanismi

Fluorokinoloniryhmän mikrobilääkkeenä levofloksasiini vaikuttaa DNA-DNA-gyraasikompleksiin ja topoisomeraasi IV:ään.

PK/PD-suhde

Levofloksasiinin bakterisidinen teho riippuu pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) ja pienimmän bakteerien kasvun estävän pitoisuuden (MIC) suhteesta.

Resistenssimekanismi

Tärkein resistenssimekanismi johtuu *gyr-A*-mutaatiosta. Levofloksasiinilla on ristiresistenssiä *in vitro* muiden fluorokinolonien kanssa. Vaikutusmekanismista johtuen levofloksasiinilla ei yleensä ole ristiresistenssiä muiden mikrobilääkeryhmien lääkeaineiden kanssa.

Herkkyyden raja-arvot

EUCASTin suosittelemat levofloksasiinin MIC-arvot, jotka erottavat herkkät kannat vaihtelevan herkistä kannoista ja vaihtelevan herkkät kannat resistenteistä kannoista, on esitetty seuraavassa taulukossa MIC-testille (mg/l).

EUCASTin kliiniset MIC-raja-arvot levofloksasiinille (2006-06-20):

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> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae M. catarrhalis</i> ²	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Ei-lajispesifiset raja-arvot ³	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹ S/I-raja-arvo on nostettu 1,0:sta 2,0:aan, jotta vältytään asettamasta raja-arvoaluontaiseen MIC-jakaumaan. Raja-arvot koskevat hoitoa suurilla annoksilla.

² Kannat, joiden MIC-arvot ovat yli S/I-raja-arvon, ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Tällaisen isolaatin tunnistus ja antimikrobiset herkkyystestit on toistettava. Jos tulos on varmistettu, isolaatti on lähetettävä referenssilaboratorioon.

³ Ei-lajispesifiset raja-arvot on määritetty ensisijaisesti perustuen farmakokineettiin/farmakodynaamisiin tietoihin eivätkä ne riipu tiettyjen lajien MIC-jakautumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole annettu lajispesifisiä raja-arvoja, eikä niitä tule käyttää lajeille, joille herkkyystestiä ei suositella, tai jos ei voida riittävästi osoittaa kyseisen lajin olevan hyvä kohde (*Enterococcus*, *Neisseria*, gram-negatiiviset anaerobit).

Seuraavat CLSI:n (Clinical And Laboratory Standards Institute, aiemmin NCCLS) suosittelemat levofloksasiinin MIC-arvot, jotka erottavat herkkät kannat vaihtelevan herkistä kannoista ja vaihtelevan herkkät kannat resistenteistä kannoista, on esitetty seuraavassa taulukossa MIC-testaukselle (mikrog/ml) ja kiekkomenetelmälle (alueen halkaisija [mm] käyttäen 5 mikrog:n levofloksasiinikiekkoa).

CLSI:n suosittelemat MIC-raja-arvot ja kiekkomenetelmän raja-arvot levofloksasiinille (M100-S17, 2007):

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
Enterobakteerit	≤ 2 mikrog/ml ≥ 17 mm	≥ 8 mikrog/ml ≤ 13 mm
Muut kuin enterobakteerit	≤ 2 mikrog/ml ≥ 17 mm	≥ 8 mikrog/ml ≤ 13 mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 mikrog/ml ≥ 17 mm	≥ 8 mikrog/ml ≤ 13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 mikrog/ml ≥ 17 mm	≥ 8 mikrog/ml ≤ 13 mm
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mikrog/ml ≥ 19 mm	≥ 4 mikrog/ml ≤ 15 mm
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 mikrog/ml ≥ 17 mm	≥ 8 mikrog/ml ≤ 13 mm
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ¹	≤ 2 mikrog/ml ≥ 17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 7 mm	≥ 8 mikrog/ml ≤ 13 mm
Beetahemolyttinen streptokokki	≤ 2 mikrog/ml ≥ 17 mm	≥ 8 mikrog/ml ≤ 13 mm

¹ Resistenttien kantojen puuttuminen tai vähäinen esiintyminen mahdollistaa vain luokan ”herkät” määrittelemisen. Kannoille, joiden tulokset viittaisivat luokkaan ”ei-herkät”, organismin tunnistaminen ja antimikrobinen herkkyystestien tulos pitäisi varmentaa viitelaboratoriossa käyttäen CLSI:n mukaista laimennusmenetelmää.

Antibakteerinen kirjo

Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan kuluessa määrätyille lajeille ja paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektiota. Asiantuntijan mielipidettä on kysyttävä tarvittaessa, kun resistenssiä esiintyy paikallisesti siten, että aineen käyttö ainakin joissakin infektiotyypeissä on kyseenalaista.

Yleisesti herkäät lajit

Aerobiset gram-positiiviset bakteerit

*Staphylococcus aureus*¹ metisilliinille herkkä
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, ryhmä C ja G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
*Streptococcus pyogenes*¹

Aerobiset gram-negatiiviset bakteerit

*Burkholderia cepacia*²
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*¹
*Haemophilus para-influenzae*¹
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae*¹
*Moraxella catarrhalis*¹
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Aerobiset bakteerit

Peptostreptococcus

Muut

*Chlamydophila pneumoniae*¹
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
*Legionella pneumophila*¹
*Mycoplasma pneumoniae*¹
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma

Aerobiset gram-positiiviset bakteerit

*Enterococcus faecalis*¹
Staphylococcus aureus metisilliinille resistentti
Staphylococcus coagulase spp

Aerobiset gram-negatiiviset bakteerit

*Acinetobacter baumannii*¹
*Citrobacter freundii*¹
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
*Enterobacter cloacae*¹
*Escherichia coli*¹
*Morganella morganii*¹
*Proteus mirabilis*¹
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa*¹
*Serratia marcescens*¹

Anaerobiset bakteerit

Bacteroides fragilis
*Bacteroides ovatus*²
*Bacteroides thetaiotamicron*²
*Bacteroides vulgatus*²
*Clostridium difficile*²

¹ Kliininen teho on osoitettu herkille isolaateille hyväksytyssä kliinisissä käyttöaiheissa.

² Luontaisesti vaihtelevan herkkä.

Muuta tietoa

P. aeruginosan aiheuttamat sairaalainfektiot voivat vaatia yhdistelmähoitoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisesti annettu levofloksasiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tunnin kuluessa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 100 %.

Ruoalla on vähäinen vaikutus levofloksasiinin imeytymiseen.

Jakautuminen

Noin 30–40 % levofloksasiinista sitoutuu seerumin proteiineihin. Levofloksasiinin annostus 500 mg kerran vuorokaudessa toistuvassa annostelussa osoitti kumuloitumisen olevan merkityksetöntä. Kun levofloksasiinin annostus on 500 mg kahdesti vuorokaudessa, esiintyy vähäistä, mutta ennakoitavissa

olevaa kumuloitumista. Vakaa tila saavutetaan kolmen vuorokauden kuluessa.

Jakautuminen kudoksiin ja elimistön nesteisiin

Pitoisuus keuhkojen limakalvolla, epiteeliä peittävässä nesteessä (ELF)

Levofloksasiinin 500 mg:n oraalisen annoksen jälkeen enimmäispitoisuus keuhkojen limakalvolla oli 8,3 mikrog/g ja epiteeliä peittävässä nesteessä 10,8 mikrog/ml. Nämä saavutettiin noin tunnin kuluessa annoksen ottamisesta.

Pitoisuus keuhkokudoksessa

Levofloksasiinin 500 mg:n oraalisen annoksen jälkeen enimmäispitoisuudet keuhkokudoksessa olivat noin 11,3 mikrog/g ja ne saavutettiin 4–6 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Pitoisuudet keuhkokudoksessa ylittivät jatkuvasti pitoisuudet plasmassa.

Pitoisuus rakkulanesteessä

Levofloksasiinin annoksella 500 mg kerran vuorokaudessa enimmäispitoisuus rakkulanesteessä oli noin 4,0 mikrog/ml ja annoksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa noin 6,7 mikrog/ml kolmen vuorokauden hoidossa. Enimmäispitoisuudet saavutettiin 2–4 tunnin kuluessa annosta.

Pitoisuus selkäydinnesteessä

Levofloksasiini kulkeutuu huonosti selkäydinnesteeseen.

Pitoisuus eturauhaskudoksessa

Kun levofloksasiinia annettiin suun kautta 500 mg kerran vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan, keskimääräiset pitoisuudet eturauhaskudoksessa olivat 8,7 mikrog/g 2 tunnin jälkeen, 8,2 mikrog/g 6 tunnin jälkeen ja 2,0 mikrog/g 24 tunnin jälkeen. Pitoisuus eturauhaskudoksessa/pitoisuus plasmassa suhteen keskiarvo oli 1,84.

Pitoisuus virtsassa

Keskimääräinen pitoisuus virtsassa 8–12 tuntia levofloksasiinin suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen oli 44 mg/l annoksella 150 mg, 91 mg/l annoksella 300 mg ja 200 mg/l annoksella 500 mg.

Metabolia

Levofloksasiini metaboloituu hyvin vähäisessä määrin ja metaboliitit ovat desmetyyli-levofloksasiini ja levofloksasiini-N-oksidi. Nämä metaboliitit vastaavat alle 5 % virtsaan erittyneestä annoksesta. Levofloksasiini on stereokemiallisesti stabiili eikä kiraalista inversiota tapahdu.

Eliminaatio

Oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen levofloksasiini eliminoituu suhteellisen hitaasti plasmasta ($t_{1/2} = 6\text{--}8$ h). Erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta (> 85 % annetusta annoksesta).

Levofloksasiinin farmakokinetiikassa ei ole suuria eroja laskimonsisäisen ja oraalisen annon jälkeen, mikä osoittaa, että laskimonsisäinen ja oraalinen reitti ovat keskenään vaihtokelpoisia.

Lineaarisuus

Levofloksasiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka annosalueella 50–600 mg.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Munuaistoiminnan heikkeneminen vaikuttaa levofloksasiinin farmakokinetiikkaan. Munuaisten toiminnan heiketessä eliminaatio munuaisten kautta vähenee ja puhdistuma pienenee, ja eliminaation puoliintumisaika pitenee, kuten alla oleva taulukko osoittaa.

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 - 40	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Iäkkäät potilaat

Levofloksasiinin kinetiikka ei merkittävästi eroa nuorilla ja iäkkäillä koehenkilöillä, paitsi tapauksissa, joihin liittyy ero kreatiniinipuhdistumassa.

Sukupuolten väliset erot

Erilliset analyysit mies- ja naispuolisilla koehenkilöillä osoittivat pieniä ja merkityksettömiä eroja sukupuolten välillä levofloksasiinin farmakokinetiikassa. Todisteita ei ole olemassa siitä, että näillä sukupuolten välisillä eroilla olisi kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita havaittiin eläimillä kliinisten tutkimusten altistusta vastaavilla pitoisuustasoilla ja joilla voi mahdollisesti olla merkitystä kliinisessä käytössä, ovat seuraavat:

Akuutti toksisuus

Keskimääräiset LD₅₀-arvot levofloksasiinin oraalisesta annostuksesta jälkeen olivat alueella 1500–2000 mg/kg hiirillä ja rotilla.

Levofloksasiinin anto annoksella 500 mg/kg oraalisesti apinoille ei aiheuttanut oksentelun lisäksi juuri muita vaikutuksia.

Toistettujen annosten toksisuus

Rotilla ja apinoilla on tehty 1 ja 6 kuukautta kestäneitä tutkimuksia, joissa lääkeainetta on annettu nenä-mahaletkulla. Rotilla annokset olivat 50, 200, 800 mg/kg/vrk ja 20, 80, 320 mg/kg/vrk 1 ja 6 kuukauden ajan. Apinoilla annokset olivat 10, 30, 100 mg/kg/vrk ja 10, 25, 62,5 mg/kg/vrk 1 ja 6 kuukauden ajan.

Rotilla reaktiot hoitoon olivat vähäisiä ja niillä havaittiin lieviä vaikutuksia pääasiallisesti annoksella 200 mg/kg/vrk tai sitä suuremmalla annoksella. Vaste ilmeni ruoan kulutuksen vähenemisenä ja hieman muuttuneina hematologisina ja biokemiallisina parametreina. NOEL -tasoksi ("Ei havaittuja haittavaikutuksia" -tasoksi) osoittautui näissä tutkimuksissa 200 mg/kg/vrk 1 kuukauden jälkeen ja 20 mg/kg/vrk 6 kuukauden jälkeen.

Apinalla toksisuus oraalisesta annostelusta jälkeen oli minimaalinen. Annoksella 100 mg/kg/vrk ilmeni painonlaskua, salivaatiota, ripulia ja virtsan pH-arvojen laskua joillakin eläimillä. 6 kuukauden tutkimuksessa ei havaittu toksisuutta. NOEL-tasoksi osoittautui 30 mg/kg/vrk 1 kuukauden jälkeen ja 62,5 mg/kg/vrk 6 kuukauden jälkeen.

NOEL-tasoksi osoittautui rotilla 20 mg/kg/vrk ja apinoilla 62,5 mg/kg/vrk 6 kuukauden tutkimuksessa.

Lisääntymistoksisuus

Levofloksasiini ei aiheuttanut hedelmällisyyden tai lisääntymiskäyttäytymisen heikkenemistä rotilla oraalisella annoksella, joka oli enintään 360 mg/kg/vrk, eikä suonensisäisellä annoksella, joka oli enintään 100 mg/kg/vrk.

Levofloksasiini ei ollut teratogeeninen rotilla oraalisilla annoksilla jopa 810 mg/kg/vrk asti eikä laskimonsisäisinä annoksina jopa 160 mg/kg/vrk asti. Teratogeenisuutta ei havaittu annettaessa kaneille oraalisia annoksia aina 50 mg/kg/vrk asti eikä annettaessa laskimonsisäisiä annoksia aina 25 mg/kg/vrk asti.

Levofloksasiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen ja sen ainoa vaikutus sikiöön oli viivästynyt kehittyminen emoon kohdistuvan toksisuuden vuoksi.

Genotoksisuus

Levofloksasiini ei indusoinut geenimutaatioita bakteri- tai nisäkässoluissa, mutta indusoi kromosomipoikkeamia kiinalaisen hamsterin keuhkosoluissa (CHL) *in vitro* pitoisuutena 100 mikrog/ml tai suurempina pitoisuuksina ilman metabolista aktivaatiota. *In vivo* -kokeet

(mikrotumatesti, sisarkromatidin vaihtuminen, suunnittelematon DNA-synteesi, dominantit letaalit testit) eivät antaneet viitteitä genotoksisuudesta.

Fototoksisuus

Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin fototoksista aktiivisuutta vain hyvin suurten oraalisten ja laskimonsisäisten annosten jälkeen. Levofloksasiinilla ei ollut minkäänlaista genotoksista vaikutusta fotomutageenisuustutkimuksessa ja se vähensi kasvainten kehittymistä fotokarsinogeenisuustutkimuksessa.

Karsinogeenisuus

Merkkejä karsinogeenisuudesta ei havaittu kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa, kun rotille annettiin ravinnossa annoksia 0, 10, 30 tai 100 mg/kg/vrk.

Niveltoksisuus

Kuten muutkin fluorokinolonit, levofloksasiini vaikutti rustoihin (rakkulointi ja ontelot) rotilla ja koirilla. Nämä havainnot olivat merkittävämpiä nuorilla eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa (Avicel pH 101 ja pH 112) (E460)
Krospondoni (E1202)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Makrogoli 400
Makrogoli 3350
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset
1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 16, 50 tai 200 tablettia
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

HDPE-purkit, joissa PP-kannet
50 tai 500 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuten aina lääkkeiden ollessa kyseessä, käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23689

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.4.2011