

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levonic 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

100 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 500 mg levofloksacin som levofloksacinhemihydrat.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 100 ml infusjonsvæske inneholder 354 mg (15 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til grønn gul løsning fri for partikler.

pH: 4,5-5,5; Osmolalitet: 260-320 mOsm/kg H₂O.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjon(er)

Levonic infusjonsvæske, oppløsning er indisert hos voksne for behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Samfunnservrevet lungebetennelse
- Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner

For de ovennevnte infeksjonene skal Levonic kun brukes når det anses upassende å bruke antibakterielle midler som vanligvis anbefales som innledende behandling av disse infeksjonene.

- Akutt pyelonefritt og kompliserte urinveisinfeksjoner (se pkt. 4.4)
- Kronisk bakteriell prostatitt
- Inhalasjonsmiltbrann: posteksponeringsprofylakse og kurativ behandling (se pkt. 4.4).

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler skal tas i betraktning.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Levonic infusjonsvæske, oppløsning administreres ved langsom intravenøs infusjon én eller to ganger daglig. Doseringen avhenger av typen og alvorlighetsgraden av infeksjonen og følsomheten til det antatte forårsakende patogenet. Behandling med Levonic etter første gangs bruk av det intravenøse legemidlet kan kompletteres med en hensiktsmessig oral presentasjon i henhold til preparatomtalen for det orale legemidlet og som det anses som passende for den enkelte pasient. Gitt bioekvivalensen til de parenterale og orale formene, kan samme dosering brukes.

Dosering

Følgende doseringsanbefalinger kan gis for Levonic:

Dosering hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance >50 ml/min.)

Indikasjon	Daglig doseringsregime (i henhold til alvorlighetsgrad)	Total behandlingsvarighet¹ (i henhold til alvorlighetsgrad)
Samfunnservivet lungebetennelse	500 mg én eller to ganger daglig	7-14 dager
Akutt pyelonefritt	500 mg én gang daglig	7-10 dager
Kompliserte urinveisinfeksjoner	500 mg én gang daglig	7-14 dager
Kronisk bakteriell prostatitt	500 mg én gang daglig	28 dager
Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner	500 mg én eller to ganger daglig	7-14 dager
Inhalasjonsmiltbrann	500 mg én gang daglig	8 uker

¹Behandlingsvarigheten inkluderer intravenøs og oral behandling. Tid for å bytte fra intravenøs til oral behandling avhenger av den kliniske situasjonen, men er normalt 2 til 4 dager.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤50 ml/min)

	Doseringsregime		
	250 mg/24t*	500 mg/24t	500 mg/12t
Kreatininclearance	<i>første dose:</i> 250 mg	<i>første dose:</i> 500 mg	<i>første dose:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>deretter:</i> 125 mg/24 t	<i>deretter:</i> 250 mg/24 t	<i>deretter:</i> 250 mg/12 t
19-10 ml/min	<i>deretter:</i> 125 mg/48 t	<i>deretter:</i> 125 mg/24 t	<i>deretter:</i> 125 mg/12 t
<10 ml/min (inkludert hemodialyse og CAPD) ¹	<i>deretter:</i> 125 mg/48 t	<i>deretter:</i> 125 mg/24 t	<i>deretter:</i> 125 mg/24 t

¹Ingen tilleggsdoser er nødvendig etter hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD).

* Andre legemiddelstyrker kan være mer hensiktsmessige for administrering av et doseringsregime på 250 mg/24 t.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig siden levofloksacin ikke metaboliseres i noen relevant grad av leveren, og hovedsakelig skilles ut av nyrene.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre, annet enn det som er pålagt av hensyn til nyrefunksjon (se pkt. 4.4 «Senebetennelse og seneruptur» og «QT-intervallforlengelse»).

Pediatrik populasjon

Levonic er kontraindisert hos barn og voksende ungdom (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Levonic infusjonsvæske, oppløsning er kun beregnet på langsom intravenøs infusjon. Det administreres én eller to ganger daglig. Infusjonstiden må være minst 60 minutter for 500 mg Levonic infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 4.4).

For uforlikeligheter se pkt. 6.2, og for forlikelighet med andre infusjonsløsninger se pkt. 6.6.

4.3. Kontraindikasjoner

Levofloksacin infusjonsvæske, oppløsning må ikke brukes:

- til pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet levofloksacin eller andre kinoloner eller overfor noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1,
- til pasienter med epilepsi,
- til pasienter med anamnese med seneproblematikk relatert til administrering av fluorokinolon,
- til barn eller voksende ungdom,
- under graviditet,
- til kvinner som ammer.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av levofloxacin skal unngås hos pasienter som tidligere har opplevd alvorlige bivirkninger ved bruk av legemidler som inneholder kinolon eller fluorokinolon (se pkt. 4.8). Behandling av disse pasientene med levofloksacin skal bare startes i fravær av behandlingsalternativer og etter nøye nytte-riisiko vurdering (se også pkt. 4.3).

Risiko for resistens

Meticillin-resistent *S. aureus* har høy sannsynlighet for samtidig resistens mot fluorokinoloner, inkludert levofloksacin. Levofloksacin anbefales derfor ikke for behandling av kjente eller mistenkte MRSA-infeksjoner med mindre laboratorieresultater har bekreftet følsomhet for organismen for levofloksacin (og vanlig anbefalte antibakterielle midler for behandling av MRSA-infeksjoner anses som ikke hensiktsmessig).

Resistens mot fluorokinoloner av *E. coli* – det vanligste patogenet som er involvert i urinveisinfeksjoner – varierer i EU. Forskrivere anbefales å ta hensyn til den lokale prevalensen av resistens hos *E. coli* mot fluorokinoloner.

Inhalasjonsmiltbrann: Bruk hos mennesker er basert på følsomhetsdata fra *in vitro Bacillus anthracis* og på data fra dyreforsøk samt begrensede data fra mennesker. Behandlende leger skal referere til nasjonale og/eller internasjonale konsensusdokumenter angående behandling av miltbrann.

Langvarige, invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige legemiddelreaksjoner

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (pågående over måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige legemiddelreaksjoner som påvirker forskjellige, noen ganger flere, kroppssystemer (muskuloskeletalt, nervesystem, relatert til psykiatri og sanseapparat) er rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner uavhengig av alder og allerede eksisterende risikofaktorer. Levofloksacin skal seponeres umiddelbart ved de første tegn eller symptomer på alvorlige bivirkninger, og pasienter bør rådes til å kontakte sin forskriver for råd.

Infusjonstid

Anbefalt infusjonstid på minst 60 minutter for 500 mg Levonic infusjonsvæske, oppløsning skal følges. Det er kjent for ofloksacin at det kan utvikles takykardi og en midlertidig reduksjon i blodtrykket under infusjon. I sjeldne tilfeller, som en konsekvens av et alvorlig blodtrykksfall, kan det oppstå sirkulasjonskollaps. Skulle det oppstå et iøynefallende blodtrykksfall under infusjon av levofloksacin, (*l*-isomer av ofloksacin), skal infusjonen stoppes umiddelbart.

Tendinitt og seneruptur

Senebetennelse og seneruptur (spesielt, men ikke begrenset til akillessenen), noen ganger bilateral, kan oppstå så tidlig som innen 48 timer etter oppstart av behandling med kinoloner og fluorokinoloner og har blitt rapportert å oppstå selv opptil flere måneder etter seponering av behandlingen. Risikoen for senebetennelse og seneruptur er økt hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pasienter med transplantasjon av solide organer, pasienter som får daglige doser på 1000 mg, og de som behandles samtidig med kortikosteroider. Derfor bør samtidig bruk av kortikosteroider unngås. Ved første tegn på senebetennelse (f.eks. smertefull

hevelse, betennelse) skal behandlingen med levofloksacin avbrytes, og alternativ behandling bør vurderes. Berørte lemmer behandles hensiktsmessig (f.eks. immobilisering). Kortikosteroider skal ikke brukes dersom tegn på tendinopati oppstår.

Myoklonus

Tilfeller av myoklonus er rapportert hos pasienter som får levofloksacin (se pkt. 4.8). Risikoen for myoklonus er økt hos eldre pasienter og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom dosen av levofloxacin ikke justeres i henhold til kreatininclearance. Levofloxacin bør seponeres umiddelbart ved den første forekomsten av myoklonus og passende behandling bør startes.

Clostridium difficile-assosiert sykdom

Diaré, spesielt hvis alvorlig, vedvarende og/eller blodig, under eller etter behandling med levofloksacin (inkludert flere uker etter behandling), kan være symptomatisk for *Clostridium difficile*-assosiert sykdom (CDAD). CDAD kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende, den mest alvorlige formen er pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.8). Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler alvorlig diaré under eller etter behandling med levofloksacin. Hvis CDAD mistenkes eller bekreftes, skal levofloksacin stoppes umiddelbart og hensiktsmessig behandling igangsettes uten forsinkelse. Antiperistaltiske legemidler er kontraindisert i denne kliniske situasjonen.

Pasienter som er disponert for anfall

Kinoloner kan senke terskelen for anfall og kan utløse anfall. Levofloksacin er kontraindisert hos pasienter med epilepsi i anamnesen (se pkt. 4.3) og skal, som med andre kinoloner, brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter som er disponert for anfall eller samtidig behandling med aktive stoffer som senker terskelen for cerebrale anfall, som teofyllin (se pkt. 4.5). Ved krampeanfall (se pkt. 4.8) skal behandling med levofloksacin seponeres.

Pasienter med G-6-fosfatdehydrogenase-mangel

Pasienter med latente eller faktiske defekter i glukose-6-fosfatdehydrogenaseaktivitet kan være utsatt for hemolytiske reaksjoner når de behandles med kinolonantibakterielle midler. Derfor skal det overvåkes for potensiell forekomst av hemolyse dersom levofloksacin må brukes hos disse pasientene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Siden levofloksacin hovedsakelig skilles ut via nyrene, skal dosen av Levonic justeres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Overfølsomhetsreaksjoner

Levofloksacin kan forårsake alvorlige, potensielt dødelige overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. angioødem opp til anafylaktisk sjokk), noen ganger etter startdosen (se pkt. 4.8). Pasienter skal avbryte behandlingen umiddelbart og kontakte lege eller en akuttlege, som vil sette i gang hensiktsmessige nødtiltak.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN: også kjent som Lyells syndrom), Stevens Johnsons syndrom (SJS) og medikamentreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har vært rapportert med levofloksacin (se pkt. 4.8). På forskrivningstidspunktet skal pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene vises, skal levofloksacin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling skal vurderes. Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN eller DRESS ved bruk av levofloksacin, skal behandling med levofloksacin ikke på noe tidspunkt startes på nytt hos denne pasienten.

Dysglykemi

Som med alle kinoloner, har forstyrrelser i blodsukkeret, inkludert både hypoglykemi og hyperglykemi, blitt rapportert. Det forekommer hyppigere hos eldre, vanligvis hos

diabetespasienter som får samtidig behandling med et oralt hypoglykemisk middel (f.eks. glibenklamid) eller med insulin. Tilfeller av hypoglykemisk koma er rapportert. Hos diabetikere anbefales nøye overvåking av blodsukkeret (se pkt. 4.8). Behandling med Levonic skal avbrytes umiddelbart dersom en pasient rapporterer blodsukkerforstyrrelser og alternativ antibakteriell ikke-fluorokinolonbehandling bør vurderes.

Forebygging av fotosensibilisering

Fotosensibilisering er rapportert med levofloksacin (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter ikke utsetter seg unødvendig for sterkt sollys eller kunstige UV-stråler (f.eks. lysterapilampe, solarium), under behandlingen og i 48 timer etter avsluttet behandling for å forhindre fotosensibilisering.

Pasienter som behandles med vitamin K-antagonister

På grunn av mulig økning i koagulasjonstester (PT/INR) og/eller blødning hos pasienter behandlet med levofloksacin i kombinasjon med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin), bør koagulasjonsprøver overvåkes når disse legemidlene gis samtidig (se pkt. 4.5).

Psykotiske reaksjoner

Psykotiske reaksjoner er rapportert hos pasienter som får kinoloner, inkludert levofloksacin. I svært sjeldne tilfeller har disse utviklet seg til selvmordstanker og selvskadende atferd - noen ganger etter bare én enkelt dose levofloksacin (se pkt. 4.8). I tilfelle pasienten utvikler disse reaksjonene, bør levofloksacin seponeres og passende tiltak iverksettes. Forsiktighet anbefales dersom levofloksacin skal brukes hos psykotiske pasienter eller hos pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom.

QT-intervallforlengelse

Forsiktighet bør utvises ved bruk av fluorokinoloner, inkludert levofloksacin, hos pasienter med kjente risikofaktorer for forlengelse av QT-intervallet som for eksempel:

- medfødt lang QT-syndrom
- samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (f.eks. klasse IA og III antiarytmika, trisykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika).
- ukorrigert elektrolyttubalanse (f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjertesykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt, bradykardi).

Eldre pasienter og kvinner kan være mer følsomme for QTc-forlengende legemidler. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av fluorokinoloner, inkludert levofloksacin, i disse populasjonene.

(Se pkt. 4.2 *Eldre*, 4.5, 4.8 og 4.9).

Perifer nevropati

Tilfeller av sensorisk eller sensorimotorisk polynevropati som resulterer i parestesi, hypestesi, dysestesi eller svakhet er rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner. Pasienter som behandles med levofloksacin bør rådes til å informere legen før de fortsetter behandlingen dersom de utvikler symptomer på nevropati som smerte, svie, prikking, nummenhet eller svakhet, for å forhindre utviklingen av en potensielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

Sykdommer i lever og galleveier

Tilfeller av levernekrose opp til fatal leversvikt er rapportert med levofloksacin, primært hos pasienter med alvorlige underliggende sykdommer, f.eks. sepsis (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til å avbryte behandlingen og kontakte legen dersom det oppstår tegn og symptomer på leversykdom som anoreksi, gulsott, mørk urin, kløe eller øm mageregion.

Forverring av myasthenia gravis

Fluorokinoloner, inkludert levofloksacin, har nevromuskulær blokkerende aktivitet og kan forverre muskelsvakhet hos pasienter med myasthenia gravis. Alvorlige bivirkninger etter markedsføring, inkludert dødsfall og behov for respirasjonsstøtte, har vært assosiert med bruk av fluorokinolon hos pasienter med myasthenia gravis. Levofloksacin anbefales ikke til pasienter med en kjent historikk med myasthenia gravis.

Synsforstyrrelser

Dersom synet blir svekket eller det oppleves effekter på øynene, bør en øyespesialist konsulteres umiddelbart (se pkt. 4.7 og 4.8).

Superinfeksjon

Bruk av levofloksacin, spesielt hvis det er langvarig, kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer. Dersom superinfeksjon oppstår under behandlingen, bør hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Interferens med laboratorietest

Hos pasienter behandlet med levofloksacin kan bestemmelse av opiater i urin gi falsk-positive resultater. Det kan være nødvendig å bekrefte positive opiat-screener med en mer spesifikk metode.

Levofloksacin kan hemme veksten av *Mycobacterium tuberculosis* og kan derfor gi falsk-negative resultater i den bakteriologiske diagnostiseringen av tuberkulose.

Akutt pankreatitt

Akutt pankreatitt kan observeres hos pasienter som tar levofloksacin. Pasienter skal informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Pasienter som opplever kvalme, sykdomsfølelse, ubehag i magen, akutte magesmerter eller oppkast skal få en rask medisinsk vurdering. Ved mistanke om akutt pankreatitt, skal levofloksacin seponeres. Ved bekreftelse skal ikke levofloksacin startes på nytt. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en historikk med pankreatitt (se pkt. 4.8).

Blodlidelser

Benmargssvikt inkludert leukopeni, nøyтроpeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, trombocytopeni, aplastisk anemi eller agranulocytose kan utvikles under behandling med levofloxacin (se pkt. 4.8). Ved mistanke om noen av disse blodsykdommene, bør blodtellingen overvåkes. Ved unormale resultater bør seponering av behandling med levofloksacin vurderes.

Aortaaneurisme og -disseksjon, og hjerteklaffregurgitasjon/-svikt

Epidemiologiske studier rapporterer en økt risiko for aortaaneurisme og -disseksjon, spesielt hos eldre pasienter, og for aorta- og mitralklaffregurgitasjon etter inntak av fluorokinoloner. Tilfeller av aortaaneurisme og -disseksjon, visse ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale), og av regurgitasjon/svikt ved hjerteklaffer er rapportert hos pasienter som får fluorokinoloner (se pkt. 4.8).

Derfor bør fluorokinoloner kun brukes etter nøye nytte-risikovurdering og etter vurdering av andre terapeutiske alternativer hos pasienter med positiv familiehistorikk med aneurismesykdom eller medfødt hjerteklaffsykdom, eller hos pasienter diagnostisert med allerede eksisterende aortaaneurisme og/eller -disseksjon eller hjerteklaffsykdom, eller i nærvær av andre risikofaktorer eller tilstander som disponerer:

- for både aortaaneurisme og -disseksjon og hjerteklaffregurgitasjon/-svikt (f.eks. bindevevslidelser som Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behcets sykdom, hypertensjon, revmatoid artritt) eller i tillegg
- for aortaaneurisme og -disseksjon (f.eks. vaskulære lidelser som Takayasu-arteritt eller kjempecellearteritt, eller kjent aterosklerose eller Sjögrens syndrom) eller i tillegg
- for hjerteklaffregurgitasjon/-svikt (f.eks. infeksjøs endokarditt).

Risikoen for aortaaneurisme og -disseksjon, og deres ruptur, kan også øke hos pasienter som behandles samtidig med systemiske kortikosteroider.

Ved plutselige mage-, bryst- eller ryggsmertor skal pasienter rådes til umiddelbart å oppsøke lege på akuttmottaket.

Pasienter skal rådes til å søke øyeblikkelig legehjelp i tilfelle akutt dyspné, nyoppstått hjertebank eller utvikling av ødem i magen eller underekstremitetene.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 354 mg (15 mmol) natrium per 100 ml, tilsvarende 17,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på Levonic

Teofyllin, fenbufen eller lignende ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler
Ingen farmakokinetiske interaksjoner av levofloksacin ble funnet med teofyllin i en klinisk studie. Imidlertid kan en uttalt reduksjon av terskelen for cerebrale anfall forekomme når kinoloner gis samtidig med teofyllin, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler eller andre midler som senker anfallsterskelen.

Konsentrasjonene av levofloksacin var omtrent 13 % høyere i nærvær av fenbufen enn når det ble gitt alene.

Probenecid og cimetidin

Probenecid og cimetidin hadde en statistisk signifikant effekt på eliminasjonen av levofloksacin. Renal clearance av levofloksacin ble redusert med cimetidin (24 %) og probenecid (34 %). Dette er fordi begge legemidlene er i stand til å blokkere den renale tubulære sekresjonen av levofloksacin. Ved de testede dosene i studien er det imidlertid lite sannsynlig at de statistisk signifikante kinetiske forskjellene er av klinisk relevans.
Forsiktighet bør utvises når levofloksacin gis samtidig med legemidler som påvirker den tubulære nyresekresjonen som probenecid og cimetidin, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Annen relevant informasjon

Kliniske farmakologiske studier har vist at farmakokinetikken til levofloksacin ikke ble påvirket i noen klinisk relevant grad når levofloksacin ble administrert sammen med følgende legemidler: kalsiumkarbonat, digoksin, glibenklamid, ranitidin.

Effekt av Levonic på andre legemidler

Ciclosporin

Halveringstiden til ciklosporin økte med 33 % ved samtidig administrering med levofloksacin.

Vitamin K-antagonister

Økte koagulasjonstester (PT/INR) og/eller blødninger, som kan være alvorlige, er rapportert hos pasienter behandlet med levofloksacin i kombinasjon med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin). Koagulasjonstester bør derfor overvåkes hos pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister (se pkt. 4.4)

Legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet

Levofloksacin, som andre fluorokinoloner, skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (f.eks. klasse IA og III antiarytmika, trisykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se pkt. 4.4 QT-intervallforlengelse).

Annen relevant informasjon

I en farmakokinetisk interaksjonsstudie påvirket ikke levofloksacin farmakokinetikken til teofyllin (som er et probesubstrat for CYP1A2), hvilket indikerer at levofloksacin ikke er en CYP1A2-hemmer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede mengder data fra bruk av levofloksacin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

I mangel av data på mennesker, og på grunn av eksperimentelle data som tyder på risiko på den vekt bærende brusken til den voksende organismen forårsaket av fluorokinoloner, skal levofloksacin imidlertid ikke brukes til gravide kvinner (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Levonic er kontraindisert hos ammende kvinner. Det foreligger utilstrekkelig informasjon om utskillelse av levofloksacin i morsmelk. Imidlertid skilles andre fluorokinoloner ut i morsmelk. I mangel av data på mennesker, og på grunn av eksperimentelle data som tyder på risiko på den vekt bærende brusken til den voksende organismen forårsaket av fluorokinoloner, skal levofloksacin ikke brukes av kvinner som ammer (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

Levofloksacin forårsaket ingen svekkelse av fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enkelte bivirkninger (f.eks. svimmelhet/vertigo, døsighet, synsforstyrrelser) kan svekke pasientens evne til å konsentrere seg og reagere, og kan derfor utgjøre en risiko i situasjoner der disse evnene er av spesiell betydning (f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner).

4.8. Bivirkninger

Informasjonen nedenfor er basert på data fra kliniske studier med mer enn 8300 pasienter og på omfattende erfaring etter markedsføring.

Bivirkninger er listet opp nedenfor, sortert etter MedDRAs systemorganklasse og frekvens.

Frekvensene er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i rekkefølge etter avtagende alvorlighetsgrad.

Systemorganklasse	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $<$ $1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Soppinfeksjon inkludert Candida-infeksjon Patogenresistens		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni Eosinofili	Trombocytopeni Neutropeni	Benmargssvikt inkludert aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet			Angioødem Hypersensitivitet (se pkt. 4.4)	Anafylaktisk sjokk ^a Anafylaktisk sjokk ^a (se pkt. 4.4)
Endokrine sykdommer			Syndrom med upassende høy sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	Hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter (se pkt. 4.4)	Hyperglykemi Hypoglykemisk koma (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser*	Insomni	Angst Forvirring Nervøsitet	Psykotiske reaksjoner (med for eksempel hallusinasjoner, paranoia) Depresjon Opphisselse Unormale drømmer Mareritt	Psykotiske lidelser med selvskadelig atferd inkludert selvmordstanker eller selvmordsforsøk (se pkt. 4.4) Mani
Nevrologiske sykdommer*	Hodepine Svimmelhet	Somnolens Skjelving Dysgeusi	Kramper (se pkt. 4.3 og 4.4) Paraestesi	Perifer sensorisk nevropati (se pkt. 4.4) Perifer sensorisk motonevropati (se pkt. 4.4) Parosmi inkludert anosmi Dyskinesi Ekstrapyramidal lidelse Ageusi Synkope Benign intrakraniell hypertensjon Myoklonus
Øyesykdommer*			Synsforstyrrelser som tåkesyn (se pkt. 4.4)	Forbigående synstap (se pkt. 4.4)
Sykdommer i øre og labyrint*		Vertigo	Tinnitus	Hørselstap Hørselssvekkelse
Hjertesykdommer**			Takykardi Palpitasjoner	Ventrikulær takykardi, som kan føre til hjerrestans Ventrikulær arytmi og torsade de pointes (rapportert hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer for QT- forlengelse), elektrokardiogram QT-forlenget (se pkt. 4.4 og 4.9)

Karsykdommer	<i>Gjelder kun ved iv:</i> Flebitt		Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspne		Bronkospasmer Pneumonitt, allergisk
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Oppkast Kvalme	Magesmerter Dyspepsi Flatulens Forstoppelse		Diaré – blødning som i svært sjeldne tilfeller kan være indikasjon på enterokolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4) Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Økning i leverenzymene (ALT/AST, alkalisk fosfatase, GGT)	Økning i bilirubin i blod		Gulsott og alvorlig leverskade, inkludert fatale tilfeller med akutt leversvikt, primært hos pasienter med alvorlige underliggende sykdommer (se pkt. 4.4) Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer^b		Utslett Pruritt Urtikari Hyperhidrose	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt 4.4), Fast lokalisert utbrudd	Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnson-syndrom Erythema multiforme Fotosensitivitetsreaksjon (se pkt. 4.4) Leukocytoklastisk vaskulitt Stomatitt Hyperpigmentering av hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*		Artralgi Myalgi	Seneproblemer (se pkt. 4.3 og 4.4) inkludert senebetennelse (f.eks. akillessenen) Muskelsvakheter som kan være av spesiell betydning hos pasienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4)	Rabdomyolyse Seneruptur (f.eks. akillessenen) (se pkt. 4.3 og 4.4) Ligamentruptur Muskelruptur Artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Økning i blodkreatinin	Nyresvikt, akutt (f.eks. på grunn av interstitiell nefritt)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	<i>Gjelder kun ved iv:</i> Reaksjon på infusjonsstedet (smerte rødhhet)	Asteni	Pyreksi	Smerter (inkludert smerter i rygg, bryst og ekstremiteter)

^a Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner kan noen ganger oppstå selv etter den første dosen.

^b Slimhinnereaksjoner kan noen ganger oppstå selv etter den første dosen.

* Svært sjeldne tilfeller av langvarige (opptil måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige legemiddelreaksjoner som påvirker flere, noen ganger mange, systemorganklasser og sanser (inkludert reaksjoner som senebetennelse, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, forstyrrelser ved gange, nevropatier assosiert med parestesi, depresjon, tretthet, hukommelsessvikt, søvnforstyrrelser og svekkelse av hørsel, syn, smak og lukt) er rapportert i forbindelse med bruk av kinoloner og fluorokinoloner i noen tilfeller uavhengig av eksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4).

** Tilfeller av aortaaneurisme og -disseksjon, visse ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale), og av regurgitasjon/svikt ved hjerteklaffer er rapportert hos pasienter som får fluorokinoloner (se pkt. 4.4)

Andre bivirkninger som har vært assosiert med administrering av fluorokinolon inkluderer:

- anfall av porfyri hos pasienter med porfyri

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Ifølge toksisitetsstudier på dyr eller kliniske farmakologiske studier utført med supraterapeutiske doser, er de viktigste tegnene som kan forventes etter akutt overdose av Levonic infusjonsvæske, oppløsning, symptomer i sentralnervesystemet som forvirring, svimmelhet, bevissthetssvikt, og krampeanfall, økning i QT-intervall.

Effekter på sentralnervesystemet inkludert forvirringstilstand, krampeanfall, myoklonus, hallusinasjoner og tremor har blitt observert etter markedsføring.

Ved overdosering skal symptomatisk behandling iverksettes. EKG-overvåking skal utføres på grunn av muligheten for forlengelse av QT-intervallet. Hemodialyse, inkludert peritonealdialyse og CAPD, er ikke effektivt til å fjerne levofloksacin fra kroppen. Det finnes ingen spesifikk motgift.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk. Kinolon antibakterielle midler, Fluorokinoloner, ATC-kode: J01M A12

Levofloksacin er et syntetisk antibakterielt middel av fluorokinolonklassen og er S (-) - enantiomeren av det racemiske aktive stoffet ofloksacin.

Virkningsmekanisme

Som fluorokinolon antibakterielt middel virker levofloksacin på DNA-DNA-gyrasekomplekset og topoisomerase IV.

PK/PD-forhold

Graden av bakteriedrepende aktivitet hos levofloksacin avhenger av forholdet mellom maksimal konsentrasjon i serum (C_{max}) eller arealet under kurven (AUC) og minimal hemmende konsentrasjon (MIC).

Resistensmekanisme

Resistens mot levofloksacin erverves gjennom en trinnvis prosess ved målstedsmutasjoner i både type II topoisomeraser, DNA-gyrase og topoisomerase IV. Andre resistensmekanismer som permeasjonsbarrierer (vanlig hos *Pseudomonas aeruginosa*) og effluksmekanismer kan også påvirke følsomheten for levofloksacin.

Kryssresistens mellom levofloksacin og andre fluorokinoloner er observert. Grunnet virkningsmekanismen er det generelt ingen kryssresistens mellom levofloksacin og andre klasser av antibakterielle midler.

Følsomhetstesting av knekkpunkter

MIC (minimum hemmende konsentrasjon) fortolkningskriterier for følsomhetstesting er fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (EUCAST) for levofloksacin og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Forekomsten av resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspertråd søkes når den lokale forekomsten av resistens er slik at det er tvil om nytten av midlet ved i det minste visse typer infeksjoner.

Vanlige følsomme arter

Aerobe grampositive bakterier

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus *meticillin-følsomme*
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, gruppe C og G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aerobe gramnegative bakterier

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

Anaerobe bakterier

Peptostreptococcus

Andre

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Arter der ervervet resistens kan være et problem

Aerobe grampositive bakterier

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus meticillin-resistent[#]

Koagulase-negativ *Staphylococcus*-arter

Aerobe gramnegative bakterier

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaerobe bakterier

Bacteroides fragilis

Iboende resistente stammer

Aerobe grampositive bakterier

Enterococcus faecium

Meticillin-resistent *S. aureus* har høy sannsynlighet for samtidig resistens mot fluorokinoloner, inkludert levofloksacin.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert levofloksacin absorberes raskt og nesten fullstendig med maksimal plasmakonsentrasjon innen 1-2 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten er 99-100 %.

Mat har liten effekt på absorpsjonen av levofloksacin.

Steady state-tilstander oppnås innen 48 timer etter et doseringsregime på 500 mg én eller to ganger daglig.

Distribusjon

Omtrent 30-40 % av levofloksacin er bundet til serumprotein.

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av levofloksacin er omtrent 100 l etter enkeltdoser og gjentatte 500 mg doser, hvilket indikerer utbredt distribusjon i kroppsvev.

Penetrering inn i vev og kroppsvæsker:

Levofloksacin har vist seg å trenge inn i bronkial slimhinne, epitelslimhinnevæske, alveolære makrofager, lungevev, hud (blemmevæske), prostatavev og urin. Imidlertid har levofloksacin dårlig penetrasjon inn i cerebro-spinalvæske.

Biotransformasjon

Levofloksacin metaboliseres i svært liten grad, og metabolittene er desmetyl-levofloksacin og levofloksacin N-oksidi. Disse metabolittene utgjør < 5 % av dosen og skilles ut i urinen. Levofloksacin er stereokjemisk stabil og gjennomgår ikke kirale inversjoner.

Eliminasjon

Etter oral og intravenøs administrering av levofloksacin, elimineres det relativt sakte fra plasma ($t_{1/2}$: 6-8 t). Utskillelse skjer primært via nyrene (> 85 % av administrert dose).

Gjennomsnittlig tilsynelatende total clearance av levofloksacin etter en 500 mg enkeltdose var 175 +/- 29,2 ml/min.

Det er ingen store forskjeller i farmakokinetikken til levofloksacin etter intravenøs og oral administrering, hvilket tyder på at oral og intravenøs vei er ensbetydende.

Linearitet

Levofloksacin følger lineær farmakokinetikk over et område på 50 til 1000 mg.

Spesielle populasjoner

Studiedeltakere med nyreinsuffisiens

Farmakokinetikken til levofloksacin påvirkes av nedsatt nyrefunksjon. Ved nedsatt nyrefunksjon reduseres nyreeliminering og -clearance, og elimineringshalveringstiden øker som vist i tabellen nedenfor:

Farmakokinetikk ved nyreinsuffisiens etter oral enkeltdose på 500 mg

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

Eldre studiedeltakere

Det er ingen signifikante forskjeller i levofloksacins farmakokinetikk mellom unge og eldre studiedeltakere, bortsett fra de som er forbundet med forskjeller i kreatininclearance.

Kjønnforskjeller

Separate analyser for mannlige og kvinnelige studiedeltakere viste små til marginale kjønnforskjeller i farmakokinetikken til levofloksacin. Det er ingen evidens for at disse kjønnforskjellene er av klinisk relevans.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved enkeltdoser, toksisitet ved gjentatte doser, karsinogent potensial og toksisitet for reproduksjon og utvikling.

Levofloksacin forårsaket ingen svekkelse av fertilitet eller reproduksjonsevne hos rotter, og dets eneste effekt på fostre var forsinket modning som følge av maternell toksisitet.

Levofloksacin induerte ikke genmutasjoner i bakterie- eller pattedyrceller, men induerte kromosomavvik i kinesisk hamster-lungeceller *in vitro*. Disse effektene kan tilskrives hemming av topoisomerase II. *In vivo*-tester (mikronukleus, søsterkromatidutveksling, ikke-planlagt DNA-syntese, dominant letale tester) viste ikke genotoksisk potensial.

Studier på mus viste at levofloksacin kun har fototoksisk aktivitet ved svært høye doser.

Levofloksacin viste ikke noe genotoksisk potensial i en fotomutagenitetsanalyse, og det reduserte tumorutvikling i en fotokarsinogenitetsstudie.

I likhet med andre fluorokinoloner, viste levofloksacin effekter på brusk (blemmer og hull) hos rotter og hunder. Disse funnene var mer markerte hos unge dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpetoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (E524) (til pH-justering)
Saltsyre (E507) (til pH-justering)
Vann til injeksjoner

6.2. Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med heparin eller alkaliske løsninger (f.eks. natriumbikarbonat).
Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3. Holdbarhet

36 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturoppbevaringsbetingelser.
Etter første åpning av posen: Posene skal oppbevares i posen for å beskyttes mot lys.

Inspiser visuelt før bruk. Kun klare løsninger uten partikler skal brukes.

6.5. Emballasje (type og innhold)

100 ml polyolefin/styren-pose med polypropylen-port og -hette og polyisopren-gummiskive.
Posene leveres i aluminiumsposer. Hver pose inneholder 100 ml infusjonsvæske, oppløsning.
Pakningsstørrelser med 1, 10, 12, 20 eller 50 poser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Levonic infusjonsvæske, oppløsning skal brukes umiddelbart (innen 3 timer) etter perforering av gummistopperen for å forhindre bakteriell kontaminering.

Ingen beskyttelse mot lys er påkrevd under infusjon.

Løsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Den må kun brukes dersom løsningen er klar, fargeløs til grønn gul løsning, praktisk talt fri for partikler.

Eventuelle ubrukte legemidler eller avfallsmateriale skal destrueres i henhold til lokale krav.

Blanding med andre infusjonsvæsker:

Levonic infusjonsvæske, oppløsning er forenlig med følgende infusjonsoppløsninger:

- 0,9 % natriumkloridløsning
- 5 % glukoseinjeksjon.
- 2,5 % glukose i Ringers løsning.

- Kombinasjonsløsninger for parenteral ernæring (aminosyrer, glukose, elektrolytter).
Se pkt. 6.2 for uforlikeligheter.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
GR-145 64 Kifisia
Hellas

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15958

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2025