1. LEGEMIDLETS NAVN

Levofloxacin Macure 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder levofloksacinhemihydrat tilsvarende 500 mg levofloksacin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,038 mg FD&C gul #6/paraoransje aluminiumlakk (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Oransje, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett med en delelinje og målene 19,3 mm x 7,8 mm og 5,0 mm tykk.
Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Levofloxacin Macure-tabletter er indisert for behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1):
- Akutt pyelonefritt og kompliserte urinveisinfeksjoner (se pkt. 4.4).
- Kronisk bakteriell prostatitt.
- Inhalasjonsmiltbrann: profylakse etter eksponering og kurativ behandling (se pkt. 4.4).

For infeksjonene nedenfor skal Levofloxacin Macure brukes bare når det anses uegnet å bruke antibakterielle legemidler som vanligvis anbefales for den innledende behandlingen av disse infeksjonene.

- Akutt bakteriell sinusitt.
- Akutt forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom, inkludert bronkitt.
- Pneumoni ervervet utenfor sykehus.
- Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner.
- Ukomplisert cystitt (se pkt. 4.4).

Levofloxacin Macure kan også brukes til å fullføre et behandlingsforløp hos pasienter som har vist bedring under innledende behandling med intravenøs levofloksacin.

Det må tas hensyn til offisiell veiledning om riktig bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Levofloxacin Macure 500 mg filmdrasjerte tabletter administreres en eller to ganger daglig.
Dosen avhenger av infeksjonens type og alvorlighet samt følsomheten til det patogenet som antas å være årsaken.

Levofloxacin Macure 500 mg filmdrasjerte tabletter kan også brukes til å fullføre et behandlingsforløp hos pasienter som har vist bedring under innledende behandling med intravenøs levofloksacin; forutsatt at den parenterale og orale legemiddelformen er biologisk tilsvarende, kan samme dose brukes.

Dosering

Følgende doseanbefalinger kan gis for Levofloxacin Macure:

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

Indikasjon	**Regime med daglig dose** *(etter alvorlighet)*	**Behandlingens varighet** *(etter alvorlighet)*
Akutt bakteriell sinusitt	500 mg en gang daglig	10-14 dager
Akutt bakteriell forverring av kronisk bronkitt	500 mg en gang daglig	7-10 dager
Pneumoni ervervet utenfor sykehus	500 mg en eller to ganger daglig	7-14 dager
Akutt pyelonefritt	500 mg en gang daglig	7-10 dager
Kompliserte urinveisinfeksjoner	500 mg en gang daglig	7-14 dager
Ukomplisert cystitt	250 mg en gang daglig	3 dager
Kronisk bakteriell prostatitt	500 mg en gang daglig	28 dager
Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner	500 mg en eller to ganger daglig	7-14 dager
Inhalasjonsmiltbrann	500 mg en gang daglig	8 uker

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤50 ml/min)
Dosereduksjon anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤50 ml/min), da levofloksacin utskilles hovedsakelig via nyrene. Den anbefalte dosen er 125 mg/24 timer.
Levofloxacin Macure 500 mg filmdrasjerte tabletter er ikke egnet for denne pasientgruppen.

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering kreves ettersom levofloksacin ikke metaboliseres i relevant grad av leveren, og hovedsakelig utskilles via nyrene.

Eldre
Ingen dosejustering kreves hos eldre, bortsett fra det som er nødvendig etter vurdering av nyrefunksjon (se pkt. 4.4 "Tendinitt og seneruptur" og "QT-intervallforlengelse").

Pediatrisk populasjon
Levofloksacin er kontraindisert hos barn og ungdom i vekst (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Levofloxacin Macure 500 mg filmdrasjerte tabletter skal svelges uten å knuses og med tilstrekkelig væske. De kan deles i delelinjen for å tilpasse dosen. Tabletten kan tas under måltider eller mellom måltider. Levofloxacin Macure 500 mg filmdrasjerte tabletter skal tas minst to timer før eller etter administrering av jernsalter, sinksalter, syredempende legemidler som inneholder magnesium eller aluminium, eller didanosin *(kun didanosinformuleringer med buffermidler som inneholder magnesium eller aluminium)*, og sukralfat, ettersom absorpsjonen kan bli redusert (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Levofloxacin Macure-tabletter må ikke brukes:
- hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet, andre kinoloner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- hos pasienter med epilepsi,
- hos pasienter med senesykdommer relatert til administrering av fluorokinolon i anamnesen,
- hos barn eller ungdommer i vekst,
- under graviditet,
- hos ammende kvinner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av Levofloxacin Macure skal unngås hos pasienter som tidligere har opplevd alvorlige bivirkninger fra bruk av legemidler som inneholder kinolon eller fluorokinolon (se pkt. 4.8). Behandling av disse pasientene med levofloksacin skal bare igangsettes hvis det ikke finnes behandlingsalternativer og etter nøye vurdering av nytte/risiko (se også pkt. 4.3).

Risiko for resistens

Meticillin-resistente *S. aureus* har trolig ko-resistens mot fluorokinoloner, inkludert levofloksacin. Derfor anbefales ikke levofloksacin for behandling av kjente eller mistenkte MRSA-infeksjoner med mindre laboratorietester har bekreftet at organismen er følsom for levofloksacin (og vanlig anbefalte antibakterielle legemidler for behandling av MRSA-infeksjoner anses uegnede).

Levofloksacin kan brukes i behandling av akutt bakteriell sinusitt og akutt forverring av kronisk bronkitt når disse infeksjonene er tilstrekkelig diagnostisert.

Resistens mot fluorokinolon hos *E. coli* – det vanligste patogenet involvert i urinveisinfeksjoner – varierer i hele EU. Forskrivere tilrådes å ta hensyn til lokal forekomst av resistens hos *E. coli* mot fluorokinoloner.

Inhalasjonsmiltbrann
Bruk hos mennesker er basert på følsomhetsdata for *in vitro Bacillus anthracis* og data fra dyreforsøk sammen med begrensede data fra mennesker. Behandlende leger skal se nasjonale og/eller internasjonale konsensusdokumenter for behandling av miltbrann.

Langvarige, invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer i måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger som påvirker forskjellige, noen ganger flere, kroppsfunksjoner (muskler og skjelett, nervesystemet, psykisk tilstand og sanseorganer) er rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner, uavhengig av alder og allerede eksisterende risikofaktorer. Levofloksacin skal seponeres umiddelbart ved første tegn eller symptomer på alvorlige bivirkninger, og pasienter skal oppfordres til å kontakte forskrivende lege for råd.

Tendinitt og seneruptur

Tendinitt og seneruptur (spesielt, men ikke begrenset til akillessenen), noen ganger bilateral, kan forekomme så tidlig som de første 48 timer etter behandlingsstart med kinoloner og fluorokinoloner. Det er også rapportert flere måneder etter at behandlingen er seponert. Risikoen for tendinitt og seneruptur er større hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pasienter med solide organtransplantater, pasienter som får daglige doser på 1000 mg levofloksacin og pasienter som behandles samtidig med kortikosteroider. Samtidig bruk av kortikosteroider bør derfor unngås.

Ved første tegn til tendinitt (f.eks. smertefull hevelse, inflammasjon) bør behandling med levofloksacin seponeres og alternativ behandling vurderes. Berørt(e) ekstremitet(er) skal behandles hensiktsmessig (f.eks. immobilisering). Kortikosteroider bør ikke brukes hvis det oppstår symptomer på tendinopati.

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 levofloksacin ikke justeres i henhold til kreatininclearance. Levofloxacin bør seponeres umiddelbart ved den første forekomsten av myoklonus og passende behandling bør startes.

Clostridium difficile-forbundet sykdom

Diaré, særlig hvis den er alvorlig, vedvarende og/eller blodig, under og etter behandling med levofloksacin (inkludert flere uker etter behandling), kan være symptomatisk for *Clostridium difficile*-forbundet sykdom (CDAD). CDAD kan være fra mild til livstruende, og den alvorligste formen er pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.8). Derfor er det viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler alvorlig diaré etter behandling med levofloksacin. Hvis CDAD mistenkes eller bekreftes, skal levofloksacin stoppes umiddelbart og egnet behandling iverksettes straks. Antiperistaltiske legemidler er kontraindisert i denne kliniske situasjonen.

Pasienter disponert for anfall

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

Pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel

Pasienter med latent eller faktisk defekt i glukose-6-fosfatdehydrogenase-aktivitet kan være utsatt for hemolytiske reaksjoner når de behandles med antibakterielle legemidler med kinoloner. Derfor skal potensiell forekomst av hemolyse overvåkes hvis levofloksacin brukes hos disse pasientene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ettersom levofloksacin utskilles hovedsakelig via nyrene, skal levofloksacindosen justeres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Overfølsomhetsreaksjoner

Levofloksacin kan gi alvorlige, potensielt dødelige overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. angioødem opp til anafylaktisk sjokk), noen ganger etter den innledende dosen (se pkt. 4.8). Pasienter skal seponere behandlingen umiddelbart og kontakte fastlege eller akuttlege som vil iverksette egnede akuttiltak.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN, også kant Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har vært rapportert med levofloksacin (se pkt. 4.8). På forskrivningstidspunktet skal pasienten informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og overvåkes tett. Hvis det oppstår tegn og symptomer som kan tyde på disse reaksjonene, skal levofloksacin seponeres umiddelbart, og alternativ behandling skal vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig hudreaksjon som SJS, TEN eller DRESS ved bruk av levofloksacin, må behandlingen med levofloksacin ikke gjenopptas hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Dysglykemi

Som for andre kinoloner er forstyrrelser i blodglukose, inkludert både hypoglykemi og hyperglykemi, rapportert, og vanligvis ses dette hos diabetespasienter som får samtidig behandling med et oralt hypoglykemisk legemiddel (f.eks. glibenklamid) eller med insulin. Det er rapportert tilfeller av hypoglykemisk koma. Nøye overvåking av blodglukose er anbefalt for pasienter med diabetes (se pkt. 4.8). Behandlingen med Levofloxacin Macure skal seponeres umiddelbart hvis en pasient rapporterer om forstyrrelse i blodglukose, og andre antibiotika uten kinolon skal vurderes.

Forebygging av fotosensibilisering

Fotosensibilisering har vært rapportert med levofloksacin (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter ikke utsetter seg for sterk sol eller kunstige UV-stråler (f.eks. sollampe eller solarium) under behandlingen og i 48 timer etter seponering av behandling, for å forebygge fotosensibilisering.

Pasienter behandlet 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), skal koagulasjonstester overvåkes når disse legemidlene gis samtidig (se pkt. 4.5).

Psykotiske reaksjoner

Psykotiske reaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får kinoloner, inkludert levofloksacin. I svært sjeldne tilfeller har disse videreutviklet seg til selvmordstanker og selvskadende adferd – noen ganger etter bare én dose med levofloksacin (se pkt. 4.8). Hvis pasienten utvikler disse reaksjonene, skal levofloksacin seponeres og egnede tiltak iverksettes. Forsiktighet anbefales dersom levofloksacin brukes hos psykotiske pasienter eller hos pasienter med en historikk av psykiatrisk sykdom.

QT-intervallforlengelse

Forsiktighet bør utvises når fluorokinoloner, inkludert levofloksacin, brukes av pasienter med kjente risikofaktorer for forlenget QT-intervall, for eksempel:
- medfødt langt QT-syndrom,
- samtidig bruk av andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (for eksempel klasse IA og III antiarytmika, trisykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika),
- ukorrigert elektrolyttforstyrrelse (for eksempel hypokalemi, hypomagnesemi),
- hjertesykdom (for eksempel hjertesvikt, hjerteinfarkt, bradykardi).

Eldre pasienter og kvinner kan være mer følsomme overfor QT-forlengende legemidler. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av fluorokinoloner, inkludert levofloksacin, hos disse populasjonene. (Se pkt. 4.2 “Eldre pasienter”, 4.5, 4.8 og 4.9).

Perifer nevropati

Tilfeller av sensorisk eller sensormotorisk nevropati som fører til parestesi, hypestesi, dysestesi eller svakhet, har vært rapportert hos pasienter som fikk kinoloner eller fluorokinoloner. Pasienter under behandling med levofloksacin skal rådes til å informere legen før de fortsetter behandlingen hvis de utvikler symptomer på nevropati som smerter, svie, prikking, nummenhet eller svakhet, for å forebygge at en potensielt irreversibel tilstand utvikler seg (se pkt. 4.8).

Sykdommer i lever og galleveier

Tilfeller av levernekrose opptil dødelig leversvikt har blitt rapportert med levofloksacin, primært hos pasienter med alvorlig underliggende sykdom, f.eks. sepsis (se pkt. 4.8). Pasienter må rådes til å stoppe behandlingen og kontakte legen sin hvis tegn og symptomer på leversykdom utvikler seg, for eksempel anoreksi, gulsott, mørk urin, pruritus eller øm mage.

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 forbundet med bruk av fluorokinolon hos pasienter med mysathenia gravis. Levofloksacin anbefales ikke hos pasienter med en kjent historikk med myasthenia gravis.

Synsforstyrrelser

Hvis synet blir svekket eller det oppleves andre bivirkninger på synet, skal en øyespesialist konsulteres umiddelbart (se pkt. 4.7 og 4.8).

Superinfeksjon

Bruk av levofloksacin, særlig hvis den er langvarig, kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer. Hvis superinfeksjon oppstår under behandling, skal egnede tiltak iverksettes.

Forstyrrelse av laboratorietester

Hos pasienter behandlet med levofloksacin kan fastsettelse av opiater i urin gi falske positive resultater. Det kan være nødvendig å bekrefte positive opiatscreeninger med en mer spesifikk metode.

Levofloksacin kan hemme veksten av *Mycobacterium tuberculosis*, og kan derfor gi falske negative resultater i bakteriologisk diagnostisering av tuberkulose.

Aortaaneurisme og -disseksjon, og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt

Epidemiologiske studier har vist en økt risiko for aortaaneurisme og -disseksjon etter bruk av fluorokinoloner, særlig hos eldre, og for aorta- og mitralklaffregurgitasjon. Det er rapportert tilfeller av aortaaneurisme og -disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.8).

Fluorokinoloner bør derfor kun brukes etter nøye vurdering av nytte og risiko, og etter vurdering av andre behandlingsmetoder hos pasienter med aneurisme eller medfødt hjerteklaffsykdom i familieanamnesen eller hos pasienter diagnostisert med aortaaneurisme og/eller -disseksjon eller hjerteklaffsykdom, eller andre risikofaktorer som predisponerer

- for både aortaaneurisme og -disseksjon og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f.eks. bindevevssykdommer som Marfans syndrom eller vaskulær Ehlers-Danlos' syndrom, Turners syndrom, Behçets syndrom, hypertensjon, revmatoid artritt) eller i tillegg
- for aortaaneurisme og -disseksjon (f.eks. karsykdommer som Takayasus arteritt eller kjempecellearteritt, eller kjent aterosklerose, eller Sjögrens syndrom) eller i tillegg
- for hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f.eks. infeksiøs endokarditt).

Risikoen for aortaaneurisme og -disseksjon, og rift i denne, kan også være økt hos pasienter som samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

Ved plutselige abdominal-, bryst- eller ryggsmerter bør pasientene rådes til å kontakte legevakt umiddelbart.

Pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig legehjelp dersom de opplever akutt dyspné, nylig oppstått hjertebank eller utvikling av ødem i abdomen eller underekstremiteter.

Akutt pankreatitt
Akutt pankreatitt kan oppstå hos pasienter behandlet med levofloksacin. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på akutt pankreatitt. Pasienter som opplever kvalme, generell uvelhet, akutte abdominalsmerter eller oppkast, skal få umiddelbar medisinsk evaluering. Hvis det er mistanke om akutt pankreatitt, skal behandling med levofloksacin seponeres. Hvis dette bekreftes, skal ikke behandling med levofloksacin gjenopptas. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med pankreatitt i anamnesen (se pkt. 4.8).

Blodlidelser
Benmargssvikt inkludert leukopeni, nøytropeni, 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.

Paraoransje

Dette legemidlet inneholder fargestoffet paraoransje (E110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på levofloksacin

Syredempende legemidler som inneholder jernsalter, sinksalter, magnesium eller aluminium, didanosin

Absorpsjon av levofloksacin reduseres betydelig når syredempende legemidler som inneholder jernsalter, sinksalter, magnesium eller aluminium, eller didanosin *(bare didanosinformuleringer med buffermidler som inneholder aluminium eller magnesium),* administreres samtidig med Levofloxacin Macure-tabletter. Samtidig administrering av fluorokinoloner med multivitaminer som inneholder sink, ser ut til å redusere den orale absorpsjonen av fluorokinoloner. Det anbefales at legemidler som inneholder divalente eller trivalente kationer som syredempende legemidler som inneholder jernsalter, sinksalter, magnesium eller aluminium, eller didanosin *(bare didanosinformuleringer med buffermidler som inneholder aluminium eller magnesium),* skal tas 2 timer før eller etter administrering av Levofloxacin Macure (se pkt. 4.2). Kalsiumsalter har minimal effekt på den orale absorpsjonen av levofloksacin.

Sukralfat

Biotilgjengeligheten til Levofloxacin Macure reduseres signifikant når det administreres samtidig med sukralfat. Hvis pasienten skal få både sukralfat og levofloksacin, er det best å administrere sukralfat 2 timer etter administrering av levofloksacin (se pkt. 4.2).

Teofyllin, fenbufen eller lignende steroide antiinflammatoriske legemidler

Ingen farmakokinetiske interaksjoner av levofloksacin ble funnet med teofyllin i en klinisk studie. Imidlertid kan det oppstå en uttalt senking av terskelen for cerebrale anfall når kinoloner gis samtidig med teofyllin, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler eller andre legemidler som senker anfallsterskelen. lLevofloksacinkonsentrasjoner var ca. 13 % høyere ved tilstedeværelse av fenbufen enn når det ble administrert alene.

Probenecid og cimetidin

Probenecid og cimetidin hadde en statistisk signifikant effekt på eliminasjon av levofloksacin. Nyreclearance av levofloksacin ble redusert av cimetidin (24 %) og probenecid (34 %). Dette skyldes at begge legemidlene kan blokkere den renale tubulære utskillelsen av levofloksacin. Ved testede doser i studien er det imidlertid usannsynlig at de statistisk signifikante kinetiske forskjellene er klinisk relevante. Det skal utvises forsiktighet når levofloksacin administreres samtidig med andre legemidler som påvirker den renale tubulære utskillelsen, som probenecid og cimetidin, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Annen relevant informasjon

Kliniske farmakologistudier 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.

<u>Effekt av levofloksacin på andre legemidler</u>

Ciklosporin

Halveringstiden til ciklosporin økte med 33 % når det ble administrert samtidig med levofloksacin.

Vitamin K-antagonister

Økte koagulasjonstester (PT/INR) og/eller blødning, som kan være alvorlig, har vært rapportert hos pasienter behandlet med levofloksacin i kombinasjon med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin). Derfor skal koagulasjonstester overvåkes hos pasienter behandlet med vitamin K-antagonister (se pkt. 4.4).

Legemidler som er 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 prøvesubstrat for CYP1A2), noe som indikerer at levofloksacin ikke er en CYP1A2-hemmer.

<u>Andre former for interaksjoner</u>

Mat

Det er ingen klinisk relevant interaksjon med mat. Levofloxacin Macure-tabletter kan derfor administreres uavhengig av matinntak.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er begrenset mengde data på bruk av levofloksacin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). I fravær av data fra mennesker, og på grunn av at eksperimentelle data antyder en risiko for skade fra fluorokinoloner på den vektbærende brusken hos organismen i vekst, må ikke levofloksacin brukes hos gravide kvinner (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming
Legemidlet er kontraindisert hos ammende kvinner. Det er utilstrekkelig informasjon om utskillelse av levofloksacin i morsmelk hos mennesker, men andre fluorokinoloner skilles ut i morsmelk. I fravær av data fra mennesker, og på grunn av at eksperimentelle data antyder en risiko for skade fra fluorokinoloner på den vektbærende brusken hos organismen i vekst, må ikke levofloksacin brukes hos ammende kvinner (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet
Levofloksacin ga ingen redusert fertilitet eller reproduktiv ytelse hos rotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levofloxacin Macure har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen bivirkninger (f.eks. svimmelhet/vertigo, døsighet, synsforstyrrelser) kan svekke pasientens evne til å konsentrere seg og reagere, og dermed utgjøre en risiko i situasjoner der disse evnene er særlig viktige (f.eks. kjøre bil eller bruke maskiner).

4.8 Bivirkninger

Informasjonen nedenfor er basert på data fra kliniske studier av mer enn 8300 pasienter, og på utstrakt erfaring etter markedsføring.

Frekvensene er definert ved bruk av følgende konvensjon:
Svært vanlige (≥1/10),
Vanlige (≥1/100 til <1/10),
Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100),
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000),
Svært sjeldne (<1/10 000),
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkningstabell

Organklasse-system	**Vanlige (≥1/100 til <1/10)**	**Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)**	**Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)**	**Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Soppinfeksjon, inkludert kandida-infeksjon Patogen resistens		

Organklasse-system	**Vanlige (≥1/100 til <1/10)**	**Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)**	**Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)**	**Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni Eosinofili	Trombocytopeni Nøytropeni	Benmargssvikt inkludert aplastisk anemi, pancytopeni agranulocytose hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet			Angioødem Overfølsomhet (se pkt. 4.4)	Anafylaktisk sjokk[a] Anafylaktoid sjokk[a] (se pkt. 4.4)
Endokrine sykdommer			Syndrom med uegnet utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	Hypoglykemi, særlig hos pasienter med diabetes (se pkt. 4.4) Hypoglykemisk koma (se pkt. 4.4)	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser*	Insomnia	Angst Forvirringstilstand Nervøsitet	Psykotiske reaksjoner (f.eks. med hallusinasjoner, paranoia) Depresjon Oppspilthet Unormale drømmer Mareritt Delirium	Psykotiske sykdommer med atferd som er farlig for en selv, inkludert selvmordsidealisering eller selvmordsforsøk (se pkt. 4.4) Mani
Nevrologiske sykdommer*	Hodepine Svimmelhet	Somnolens Tremor Dysgeusi	Kramper (se pkt. 4.3 og 4.4) Parestesi Nedsatt hukommelse	Perifer sensorisk nevropati (se pkt. 4.4) Perifer sensormotorisk nevropati (se pkt. 4.4) Parosmi inkludert anosmi Dyskinesi Ekstrapyramidal sykdom Ageusi Synkope Benign intrakranial hypertensjon Myoklonus
Øyesykdommer*			Synsforstyrrelser som tåkesyn (se pkt. 4.4)	Forbigående synstap (se pkt. 4.4)
Sykdommer i øre og labyrint*		Vertigo	Tinnitus	Hørselstap Nedsatt hørsel
Hjertesykdommer**			Takykardi, palpitasjoner	Ventrikkeltakykardi, som kan føre til

Organklasse-system	**Vanlige (≥1/100 til <1/10)**	**Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)**	**Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)**	**Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**
				hjertestans Ventrikkelarytmi og torsade de pointes (rapportert hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse), forlenget QT-elektrokardiogram, (se pkt. 4.4. og 4.9)
Karsykdommer**			Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné		Bronkospasme Allergisk pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Oppkast Kvalme	Abdominal smerte Dyspepsi Flatulens Forstoppelse		Diaré – blodig, som i svært sjeldne tilfeller kan indikere enterokolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.4) Pankreatitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	Økt leverenzym (ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase, GGT)	Økt blodbilirubin		Gulsott og alvorlig leverskade, inkludert tilfeller med fatal akutt leversvikt, primært hos pasienter med alvorlige underliggende sykdommer (se pkt. 4.4) Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer [b]		Utslett Kløe Urticaria Hyperhidrose	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4) Fast legemiddelutbrudd	Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Fotosensitivitetsreaksjon (se pkt. 4.4) Leukocytoklastisk vaskulitt Stomatitt Hyperpigmentering av hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*		Artralgi Myalgi	Senesykdommer (se pkt. 4.3 og 4.4) inkludert tendinitt (f.eks. akillessenen) Muskelsvakhet	Rhabdomyolyse Senebrist (f.eks. akillessenen) (se pkt. 4.3 og 4.4) Ligamentruptur Muskelruptur

Organklasse-system	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
			som kan være spesielt viktig hos pasienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4)	Artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Økt blodkreatinin	Akutt nyresvikt (f.eks. på grunn av interstitiell nefritt)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*		Asteni	Pyreksi	Smerter (inkludert smerter i ryggen, brystet og ekstremiteter)

[a] Anafylaktisk og anafylaktoid sjokk kan noen ganger oppstå etter den første dosen.

[b] Mukokutane reaksjoner kan noen ganger oppstå, også etter den første dosen.

* Svært sjeldne tilfeller av forlenget (opptil måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger som påvirker flere, noen ganger mange, organsystemklasser og sanser (inkludert reaksjoner som tendonitt, seneruptur, artralgi, smerte i ekstremiteter, urinsyreforstyrrelse nevropatier forbundet med parestesi, depresjon, fatigue, nedsatt hukommelse, søvnforstyrrelser og nedsatt hørsel, syn, smak og luktesans) har vært rapportert i forbindelse med bruk av kinoloner og fluorokinoloner, i noen tilfeller uavhengig av eksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4).

** Det er rapportert tilfeller av aortaaneurisme og -disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.4).

Andre bivirkninger som har vært forbundet med administrering av fluorokinolon, inkluderer:

- anfall av porfyri hos pasienter med porfyri.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet 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

I henhold til toksisitetsstudier på dyr eller kliniske farmakologistudier utført med supraterapeutiske doser, er de viktigste tegnene som kan forventes etter akutt overdose av Levofloxacin Macure-tabletter, symptomer på sentralnervesystemet som forvirring, svimmelhet, nedsatt bevissthet og krampeanfall, økninger i QT-intervall samt gastrointestinale reaksjoner som kvalme og slimhinneerosjon.

Effekter på sentralnervesystemet inkludert forvirringstilstand, kramper, myoklonus, hallusinasjoner og tremor har vært observert i erfaring etter markedsføring.

Ved overdose skal symptomatisk behandling iverksettes. EKG-overvåking skal foretas på grunn av muligheten for forlengelse av QT-intervallet. Syredempende legemidler kan brukes for å beskytte mageslimhinnen. Hemodialyse, inkludert peritoneal dialyse og CAPD, er ikke effektivt i å fjerne levofloksacin fra kroppen.

Det finnes ingen spesifikk motgift.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler med kinolon – fluorokinoloner
ATC-kode: J01MA12

Levofloksacin er et syntetisk antibakterielt middel i fluorokinolon-klassen og er S (-)-enantiomerer av det racemiske virkestoffet ofloksacin.

Virkningsmekanisme
Som et antibakterielt legemiddel med fluorokinolon virker levofloksacin på DNA-DNA-gyrasekomplekset og topoisomerase IV.

PK/PD-forhold
Graden av levofloksacins antibakterielle aktivitet avhenger av forholdet mellom maksimal konsentrasjon i serum (C_{max}) eller området under kurven (AUC) og den minimale hemmende konsentrasjonen (MIC).

Resistensmekanisme
Resistens mot levofloksacin oppnås gjennom en trinnvis prosess med målstedmutasjoner i både type II topoisomeraser, DNA-gyrase og topoisomerase IV. Andre resistensmekanismer som gjennomtrengingsbarrierer (vanlig i *Pseudomonas aeruginosa*) og utstrømningsmekanismer kan også påvirke følsomheten for levofloksacin.

Kryssresistens mellom levofloksacin og andre fluorokinoloner er observert. På grunn av virkningsmekanismen er det vanligvis ingen kryssresistens mellom levofloksacin og andre klasser av antibakterielle legemidler.

Bruddpunkter
MIC-bruddpunktene som er anbefalt av EUCAST for levofloksacin, som skiller mellom følsomme og overgangsfølsomme organismer, og overgangsfølsomme og resistente organismer, finnes i tabellen nedenfor for MIC-testing (mg/l).

EUCAST kliniske MIC-bruddpunkter for levofloksacin (versjon 10.0, 2020-01-01):

Patogen	**Følsomme**	**Resistens**
Enterobacteriaceae	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Pseudomonas spp.	≤0,001 mg/l	> 1 mg/l
Acinetobacter spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Staphylococcus aureus koagulasenegative stafylokokker	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Enterococcus spp[1].	≤4 mg/l	>4 mg/l
S. pneumoniae	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
H. influenzae	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
Helicobacter pylori	≤1 mg/l	>1 mg/l
Aerococcus sanguinicola, urinae[2]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Aeromonas spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Ikke-artsrelaterte bruddpunkter	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

1. Kun ukompliserte urinveisinfeksjoner.
2. Følsomhet kan utledes fra følsomhet for ciprofloksacin.

Utbredelsen av resistens kan variere geografisk og med tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig når alvorlige infeksjoner behandles. Når det er nødvendig skal ekspertråd søkes når den lokale forekomsten av resistens er slik at nytten av midlet i i alle fall noen typer infeksjoner, er tvilsom.

VANLIGVIS FØLSOMME ARTER

Aerobe gram-positive bakterier
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus meticillin-følsom
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, gruppe C og G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

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

Anaerobe bakterier
Peptostreptococcus

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

ARTER DER OPPNÅDD RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM

Aerobe gram-positive bakterier
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus meticillin-følsom [#]
Koagulase-negative *Staphylococcus* spp

Aerobe gram-negative 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 ORGANISMER
Aerobe gram-positive bakterier
Enterococcus faecium

[#] Meticillin-resistente *S. aureus* har trolig ko-resistens mot fluorokinoloner, inkludert levofloksacin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Oralt administrert levofloksacin absorberes raskt og nesten fullstendig, og toppkonsentrasjoner i plasma oppnås innen 1-2 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten er 99-100 %.

Mat har liten innvirkning på absorpsjonen av levofloksacin.

Steady state-forhold nås innen 48 timer etter et regime med 500 mg en eller to ganger daglig.

Distribusjon
Ca. 30-40 % av levofloksacin bindes til serumprotein. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av levofloksacin er ca. 100 liter etter enkel og gjentatte 500 mg doser, noe som indikerer omfattende distribusjon i kroppsvev.

Penetrering i vev og kroppsvæsker
Levofloksacin har vært vist å penetrere bronkieslimhinnen, væsken inni epitelet, alveolære makrofager, lungevev, hud (blemmevæske), prostatavev og urin. Levofloksacin har imidlertid dårlig penetrering i cerebrospinalvæske.

Biotransformasjon
Levofloksacin metaboliseres i svært liten grad, og metabolittene er desmetyl-levofloksacin og levofloksacin N-oksid. Disse metabolittene utgjør <5 % av dosen og utskilles i urin. Levofloksacin er stereokjemisk stabilt og gjennomgår ingen kiral inversjon.

Eliminasjon
Etter oral og intravenøs administrering av levofloksacin elimineres det relativt langsomt fra plasma ($t_{½}$: 6-8 t). Utskillelse skjer hovedsakelig via nyrebanen (>85 % av den administrerte dosen).

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

Det er ingen større forskjeller i farmakokinetikken til levofloksacin etter intravenøs og oral administrering, noe som antyder at oral og intravenøs rute er ombyttbare.

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

Spesielle populasjoner

Nyreinsuffisiens

Farmakokinetikken til levofloksacin påvirkes av nedsatt nyrefunksjon. Når nyrefunksjonen blir dårligere, reduseres eliminering og clearance via nyrene, og elimineringshalveringstidene øker som vist i tabellen nedenfor:
Farmakokinetikk ved nyreinsuffisiens etter enkeltdose på 500 mg

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

Eldre
Det er ingen signifikant forskjell i farmakokinetikken til levofloksacin mellom unge og eldre forsøkspersoner, unntatt slike som er forbundet med forskjeller i kreatininclearance.

Kjønnsforskjeller
Separate analyser for mannlige og kvinnelige forsøkspersoner viste små til marginale forskjeller i farmakokinetikken til levofloksacin. Det er ikke dokumentert at disse kjønnsforskjellene er klinisk relevante.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkeltdose, toksisitetstester ved gjentatt dose, karsinogent potensial og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Levofloksacin forårsaket ingen redusert fertilitet eller reproduktiv ytelse hos rotter, og den eneste effekten på fostre var forsinket modning som følge av maternell toksisitet.

Levofloksacin induserte ikke genmutasjoner hos bakterie- eller pattedyrceller, men induserte kromosomavvik i lungeceller hos kinesisk hamster *in vitro.* Disse effektene kan tilskrives hemming av topoisomerase II. *In vivo*-tester (mikrokunleus, utveksling mellom søsterkromatider, uplanlagt DNA-syntese, dominant dødelighetstester) viste ikke noe gentoksisk potensial.

Studier av mus viste at levofloksacin hadde fototoksisk aktivitet kun ved svært høye doser. Levofloksacin viste ikke noe gentoksisk potensial i en fotomutagenitetsanalyse, og det reduserte tumorutvikling i en fotokarsinogenitetsstudie.

I likhet med andre fluorokinoloner viste levofloksacin effekter på brusk (blemmer og hulrom) hos rotter og hunder. Disse funnene var mer markante hos ungdyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne	Mikrokrystallinsk cellulose
	Hydroksypropylcellulose
	Krysspovidon
	Magnesiumstearat
Filmdrasjering:	Hypromellose
	FD&C blå #2/Indigokarmin aluminumslakk (E132)
	FD&C gul #6/Paraoransje aluminumslakk (E110)
	Jernoksid, rød (E172)
	Makrogol 4000

Titandioksid (E171)
Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig PVC/PE/PVDC/aluminumsblister i en eske.

Pakningsstørrelse: Pakninger med 1, 5, 7 eller 10 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

En delelinje gjør at dosen kan tilpasses hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14384

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

24.01.2024

10. OPPDATERINGSDATO

06.08.2024