

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levofloxacin Mylan 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller levofloxacinhemihydrat motsvarande levofloxacin 500 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

500 mg: Vit till nästan vit, kapselformad, bikonvex, filmdragerad, märkt med "LVO" brytskåra "500" på ena sidan och "G" brytskåra "G" på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Samhällsförvärvad pneumoni
- Akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)
- Bakteriell prostatit
- Inandningsanthrax (profylax efter exponering och kurativ behandling) (se avsnitt 4.4.)

Levofloxacin Mylan bör endast användas vid nedan nämnda infektioner, när det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

- Akut bakteriell sinusit
- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Okomplicerad cystit (se avsnitt 4.4)

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Levofloxacin Mylan tas 1 eller 2 gånger dagligen. Dosen beror på typ och svårighetsgrad av infektionen och känslighet hos den förmodat orsakande patogenen.

Levofloxacin Mylan kan också användas för att slutföra behandlingen av patienter som har visat förbättring under inledande behandling med intravenöst levofloxacin; samma doser kan användas förutsatt att bioekvivalensen av den parenterala och den perorala formuleringen är densamma.

Dosering

Följande doseringsrekommendationer kan ges för Levofloxacin Mylan:

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

Indikation	Dygnsdos (<i>efter svårighetsgrad</i>)	Behandlingstid (<i>efter svårighetsgrad</i>)
Akut bakteriell sinusit	500 mg 1 gång dagligen	10 - 14 dagar
Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit	500 mg 1 gång dagligen	7 - 10 dagar
Samhällsförvärvad pneumoni	500 mg 1 eller 2 gånger dagligen	7 - 14 dagar
Akut pyelonefrit	500 mg 1 gång dagligen	7-10 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg 1 gång dagligen	7 - 14 dagar
Okomplicerad cystit	250 mg 1 gång dagligen	3 dagar
Bakteriell prostatit	500 mg 1 gång dagligen	28 dagar
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	500 mg 1 eller 2 gånger dagligen	7 - 14 dagar
Inhalationsantrax	500 mg 1 gång dagligen	8 veckor

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min)

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

¹ Inga ytterligare doser krävs efter hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD).

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Oral användning.

Levofloxacin Mylan skall sväljas utan att krossas och med tillräcklig mängd vätska. De kan delas vid brytskåran för att kunna ges i lämplig dos. Tabletterna kan tas till måltid eller mellan måltider. Levofloxacin Mylan skall tas minst 2 timmar före eller 2 timmar efter intag av järnsalter, zinksalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida, eller didanosin (*endast didanosinformuleringar som innehåller aluminium eller magnesium som buffrande ämnen*) och sukralfat eftersom absorptionen av levofloxacin kan minska (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Levofloxacin Mylan skall inte användas:

- hos patienter överkänsliga mot den aktiva substansen, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- hos patienter med epilepsi,
- hos patienter med sensjukdom i anamnesen i samband med fluorokinolontillförsel,
- av barn eller växande ungdomar,
- under graviditet,
- av ammande kvinnor.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av levofloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med levofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

Risk för resistens

Det är mycket troligt att meticillinresistent *S. aureus* även är resistent mot fluorokinoloner inklusive levofloxacin. Därför rekommenderas inte levofloxacin för behandling av känd eller misstänkt MRSA-infektion, såvida inte laboratorieresultat har bekräftat känslighet hos organismen för levofloxacin (och då vanligen rekommenderade antibakteriella medel för behandling av MRSA-infektioner anses olämpliga).

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

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

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

Aortaaneurysm och dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom, eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit). eller dessutom för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasu arterit, jättecellsarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutmottagning.

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

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Levofloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner, men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat, patienter som får dagliga doser på 1000 mg levofloxacin och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas. Försiktighet rekommenderas dessutom när fluorokinoloner används hos transplanterade patienter, eftersom denna population har en ökad risk för seninflammation. Den dagliga dosen bör justeras hos äldre patienter baserat på kreatininclearance (se avsnitt 4.2). En noggrann övervakning av dessa patienter är därför nödvändig om levofloxacin har förskrivits till dem.

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Clostridium difficile-associerad sjukdom

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

Patienter predisponerade för kramper

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

Patienter med G-6-fosfatdehydrogenasbrist

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Överkänslighetsreaktioner

Levofloxacin kan orsaka allvarliga, potentiellt dödliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem till anafylaktisk chock), ibland efter den första dosen (se avsnitt 4.8). Patienter skall omedelbart avbryta behandlingen och kontakta sin läkare eller akutläkare som kan sätta in lämpliga akutåtgärder.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (också känt som Lyells syndrom), Stevens Johnsons syndrom och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandling med levofloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling bör övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller DRESS under användning med levofloxacin ska behandling med levofloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats, förekommer oftare hos äldre, främst hos diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsockret (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med levofloxacin bör avbrytas omedelbart om en patient rapporterar blodglukosstörning och alternativ antibakteriell icke-fluorokinolonbehandling bör övervägas.

Förebyggande av fotosensibilisering

Fotosensibilisering har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter inte bör utsätta sig för starkt solljus eller artificiell UV-strålning (t.ex. sollampa, solarium) under behandlingen och 48 timmar efter avslutad behandling för att förhindra fotosensibilisering.

Patienter behandlade med vitamin K-antagonister

Då risk finns för förlängda koagulationstester (PT/INR) och/eller blödningar hos patienter som behandlas med levofloxacin i kombination med vitamin K-agonister (t.ex. warfarin), bör koagulationstester övervakas när dessa läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

Psykotiska reaktioner

Psykotiska reaktioner har rapporterats av patienter som får kinoloner, inklusive levofloxacin. I mycket sällsynta fall har dessa lett till suicidtankar och självskadande beteende, ibland efter en enda dos levofloxacin (se avsnitt 4.8). Utvecklar patienten dessa reaktioner skall levofloxacinbehandlingen avbrytas omedelbart vid de första tecknen eller symtomen på dessa reaktioner och patienter bör uppmanas att kontakta sin förskrivare för råd. Alternativ antibakteriell terapi med icke-fluorokinolon bör övervägas och lämpliga åtgärder vidtas. Försiktighet rekommenderas då levofloxacin skall användas av psykotiska patienter eller av patienter med känd psykiatrisk sjukdom.

QT-förlängning

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

- medfött förlängt QT-syndrom
- samtidig användning av läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- obehandlad elektrolytrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi)

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

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats av patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med levofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet uppträder, innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Lever och gallvägar

Fall av levernekros och dödlig leversvikt har rapporterats med levofloxacin, främst hos patienter med allvarlig underliggande sjukdom t.ex. sepsis (se avsnitt 4.8). Patienter skall rådås att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symtom på leversjukdom utvecklas som anorexi, gulsot, mörk urin, klåda och öm buk.

Försämring av myasthenia gravis

Fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, har neuromuskulärt blockerande aktivitet och kan förvärra muskelsvaghet hos patienter med myasthenia gravis. Allvarliga biverkningar som rapporterats efter godkännandet, inklusive dödsfall och behov av andningshjälp, har associerats med användning av fluorokinolon hos patienter med myasthenia gravis. Levofloxacin rekommenderas inte till patienter med känd anamnes på myasthenia gravis.

Synstörningar

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

Superinfektion

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

Interferens med laboratorieprover

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på levofloxacin

Järnsalter, zinksalter, magnesium- eller aluminiuminnehållande antacida, didanosin

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

Sukralfat

Biotillgängligheten av levofloxacin-tabletter är signifikant minskad vid samtidigt intag av sukralfat. Behöver patienten inta båda dessa preparat bör sukralfat tas 2 timmar efter administrering av levofloxacin-tabletter (se avsnitt 4.2).

Teofyllin, fenbufen och liknande icke-steroida antiinflammatoriska medel

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

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

Probenecid och cimetidin

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

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

Övrig information

Kliniska farmakologiska studier visade inte på kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner då levofloxacin administrerades tillsammans med följande substanser: kalciumkarbonat, digoxin, glibenklamid, ranitidin.

Levofloxacin Mylans effekt på andra läkemedel

Ciklosporin

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

Vitamin K-antagonister

Ökad koagulationstid (PT/INR) och/eller ökad risk för blödning, som kan vara allvarlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med levofloxacin i kombination med vitamin K-antagonister (warfarin). Därför bör koagulationstester kontrolleras hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

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

Övrig relevant information

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

Övriga interaktioner

Föda

Det finns inga kliniskt relevanta interaktioner med föda. Därför kan Levofloxacin Mylan-tabletter administreras oberoende av födointag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levofloxacin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa oönskade effekter (t.ex. yrsel/vertigo, sömnhet, synstörningar) kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedanstående information grundar sig på data från kliniska studier på mer än 8 300 patienter och på omfattande erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Följande frekvensindelning har använts: mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$, mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$, sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$, mycket sällsynta $< 1/10\ 000$, ingen känd frekvens (kan inte uppskattas av tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Svampinfektioner inklusive candida-infektion Resistens mot patogener		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni Eosinofili	Trombocytopeni Neutropeni	Pancytopeni Agranulocytos Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslighet (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk chock ^a Anafylaktoid chock ^a (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet			Inadekvat ADH-sekretion (SIADH).	

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition		Anorexi	Hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)	Hyperglykemi (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar*	Sömnlöshet	Ångest Förvirringstillstånd Ångslan	Psykotiska reaktioner (med t.ex. hallucinationer, paranoia) Depression Agitation Onormala drömmar Mardrömmar Delirium	Psykotiska reaktioner med självskadande beteende inklusive självmordstankar eller självmordsförsök (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Sömnighet Tremor Smakstörning	Konvulsion (se avsnitten 4.3 och 4.4) Parestesi Minnesnedsättning	Perifer sensorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Perifer sensomotorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Luktstörning inklusive avsaknad av luktsinne Dyskinesi Extrapyramidal störning Förlorad smakförmåelse Synkope Benign intrakraniell hypertension
Ögon*			Synstörningar såsom dimsyn (se avsnitt 4.4)	Övergående synnedsättning (se avsnitt 4.4), uveit
Öron och balansorgan*		Vertigo	Tinnitus	Hörselnedsättning Hörselskada
Hjärtat**			Takykardi Palpitation	Ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd Ventrikelarytmi och torsade de pointes (har främst rapporterats hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.9)
Blodkärll**			Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné		Bronkospasm Allergisk pneumonit
Magtarmkanalen	Diarré Kräkning Illamående	Buksmärta Dyspepsi Flatulens Förstoppning		Blodig diarré vilket i mycket sällsynta fall kan indikera enterokolit inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4) Pankreatit

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar	Leverenzymstegring (ALAT/ASAT, alkaliska fosfataser, GGT)	Bilirubinökning		Gulsot och allvarlig leverskada inklusive fall med dödlig akut leversvikt, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (se avsnitt 4.4) Hepatit
Hud och subkutan vävnad ^b		Utslag Klåda Urtikaria Hyperhidros	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnson syndrom Erythema multiforme Fotosensitivitetsreaktion (se avsnitt 4.4) Leukocytoklastisk vaskulit Stomatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Sensjukdomar (se avsnitten 4.3 och 4.4) inklusive seninflammation (t.ex. hälsena) Muskelsvaghet som kan vara av betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys Senruptur (t.ex. akillessena) (se avsnitten 4.3 och 4.4) Ligamentruptur Muskelruptur Artrit
Njurar och urinvägar		Serumkreatin inökning	Akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*		Asteni	Feber	Smärta (inklusive smärta i rygg, bröst och extremiteter)

^a Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner kan ibland uppträda redan efter den första dosen

^b Mukokutana reaktioner kan ibland uppträda redan efter den första dosen

*Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

** Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

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

- attacker av porfyri hos patienter med porfyri.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänt. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkan till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Utifrån toxicitetsstudier på djur eller kliniska farmakologistudier utförda med supratherapeutiska doser är symtom från centrala nervsystemet såsom konfusion, yrsel, nedsatt medvetande och konvulsiva kramper samt förlängt QT-intervall samt gastrointestinala reaktioner såsom illamående och mukosala erosioner de viktigaste symtomen att förvänta vid akut överdosering av Levofloxacin Mylan tabletter.

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

I händelse av överdosering, skall symptomatisk behandling ges. EKG monitorering bör göras på grund av risken för förlängt QT-intervall. Antacida kan användas för att skydda magslemhinnan. Hemodialys, inklusive peritonealdialys och CAPD är ej effektiva för att avlägsna levofloxacin från kroppen. Specifik antidot finns ej.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC-kod J01MA12.

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

Verkningsmekanism

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanism

Resistens mot levofloxacin förvärfas genom en stegvis process med mutationer vid målstället både hos typ II topoisomeras, DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra resistensmekanismer, som svårgenomträngliga barriärer (vanliga hos *Pseudomonas aeruginosa*) och effluxmekanismer, kan också påverka känsligheten för levofloxacin.

Korsresistens mellan levofloxacin och andra fluorokinoloner har observerats. På grund av verkningsmekanismen föreligger i allmänhet ingen korsresistens mellan levofloxacin och andra klasser av antibakteriella medel.

Brytpunkter

MIC-brytpunkterna rekommenderade av EUCAST för levofloxacin skiljer känsliga organismer från organismer känsliga vid ökad exponering och organismer känsliga vid ökad exponering från resistenta organismer. De visas i tabellen nedan för MIC-testning (mg/l).

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för levofloxacin (Version 10.0; 2020-01-01):

Patogen	Känsliga	Resistenta
Enterobacterales	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa stafylokokker	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
Streptococcusgrupper A, B, C och G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och urinae ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
PK-PD (Ej artrelaterade) brytpunkter	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
1: Endast okomplicerade urinvägsinfektioner 2: Känsligheten kan härledas från ciprofloxacin känslighet		

Förekomsten av resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, framförallt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertråd sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter

Aeroba grampositiva bakterier

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

Aeroba gramnegativa bakterier

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

Anaeroba bakterier

Peptostreptococcus

Övriga

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis
Leginella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Arter för vilka förvärvad resistens kan orsaka problem

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus methicillin-resistent#
Coagulase negative *Staphylococcus spp*

Aeroba gramnegativa bakterier

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

Anaeroba bakterier

Bacteroides fragilis

Ärftligt resistenta stammar

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecium

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Föda har liten effekt på absorptionen av levofloxacin.

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

Distribution

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

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

Penetration av vävnader och kroppsvätskor

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

Metabolism

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

Elimination

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

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

Det är inga större skillnader i farmakokinetiken för levofloxacin efter intravenös och peroral administrering, vilket tyder på att den perorala och den intravenösa administreringsvägen är utbytbar.

Linjäritet

Levofloxacin har linjär farmakokinetik i intervallet mellan 50 till 1000 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för levofloxacin påverkas av nedsatt njurfunktion. Vid nedsättning av njurfunktionen är den renala eliminationen och clearance nedsatt och halveringstiden för eliminationen är ökad, som visas i nedanstående tabell:

Farmakokinetik vid njurinsufficiens efter en enstaka dos av 500 mg

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

Äldre

Det är ingen signifikant skillnad i farmakokinetiken för levofloxacin mellan unga och äldre personer, förutom de som är associerade med skillnader i kreatininclearance.

Könsskillnader

Separata analyser för manliga respektive och kvinnliga patienter visade små till marginella könsskillnader i farmakokinetiken för levofloxacin. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är oklar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Levofloxacin påverkade inte fertilitet eller reproduktionsförmåga i studier på råttor och dess enda effekt hos foetus var fördröjd mognad på grund av maternell toxicitet.

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

Studier på mus visade att levofloxacin har fototoxisk aktivitet vid mycket höga doser. Levofloxacin visade ingen genotoxisk potential i ett fotomutagenicitetsförsök och minskade tumörutveckling i en fotocarcinogenicitetsstudie.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa (Avicel pH 101 och pH 112)
krospovidon
hydroxietylcellulosa
magnesiumstearat

Filmdragering:

hydroxietylcellulosa
makrogol 400
makrogol 3350
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aluminiumblister
1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 16, 50 och 200 tabletter per förpackning.

HDPE-burkar med PP-lock
50 och 500 tabletter per burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

En brytskåra tillåter anpassning av dosen för patienter med nedsatt njurfunktion.
Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25615

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-04-03

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-01-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-06