

 17. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levofloxacin "Macure", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32714

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levofloxacin "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder levofloxacinhemihydrat svarende til 500 mg levofloxacin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,038 mg sunset yellow FCF (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Orange, aflang, bikonveks, filmovertrukket tablet med delekærv med målene 19,3 mm×7,8 mm og 5,0 mm tykkelse.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Levofloxacin "Macure" tabletter er indiceret hos voksne til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Akut pyelonefritis og komplicerede urinvejsinfektioner (se pkt. 4.4).
* Kronisk bakteriel prostatitis.
* Inhalationsanthrax: profylakse og kurativ behandling efter eksponering (se pkt. 4.4).

Til nedennævnte infektioner bør Levofloxacin "Macure" kun anvendes, når det er uhensigtsmæssigt at anvende de antibakterielle midler, der almindeligvis anbefales til den initiale behandling af disse infektioner.

* Akut bakteriel sinusitis.
* Akut eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis.
* Pneumoni erhvervet uden for hospital.
* Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner.
* Ukompliceret cystitis (se pkt. 4.4).

Levofloxacin "Macure" kan også anvendes til at fuldføre et behandlingsforløb hos patienter, der har vist forbedring under den indledende behandling med intravenøs levofloxacin.

Officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle lægemidler bør tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administration**

Levofloxacin "Macure" 500 mg filmovertrukne tabletter administreres en eller to gange dagligt.

Doseringen afhænger af infektionens type og sværhedsgrad og af følsomheden af det formodede kausale patogen.

Levofloxacin "Macure" 500 mg filmovertrukne tabletter kan også anvendes til at fuldføre et behandlingsforløb hos patienter, der har vist forbedring under den indledende behandling med intravenøs levofloxacin. Såfremt den parenterale og orale lægemiddelform er bioækvivalent, kan samme dosering anvendes.

Dosering

Følgende doseringsvejledning kan gives for Levofloxacin "Macure":

*Dosering til patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance > 50 ml/min.).*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikation**  | **Daglig dosis***(alt efter sværhedsgrad)* | **Behandlingsvarighed***(alt efter sværhedsgrad)* |
| Akut bakteriel sinusitis | 500 mg én gang dagligt | 10‑14 dage |
| Akut bakteriel forværring af kronisk bronkitis | 500 mg én gang dagligt | 7‑10 dage |
| Pneumoni erhvervet uden for hospital | 500 mg én eller to gange dagligt | 7‑14 dage |
| Akut pyelonefritis | 500 mg én gang dagligt | 7‑10 dage |
| Komplicerede urinvejsinfektioner  | 500 mg én gang dagligt | 7‑14 dage |
| Ukompliceret cystitis | 250 mg én gang dagligt | 3 dage |
| Kronisk bakteriel prostatitis | 500 mg én gang dagligt | 28 dage |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner | 500 mg én eller to gange dagligt | 7‑14 dage |
| Inhalationsanthrax | 500 mg én gang dagligt | 8 uger |

*Særlige populationer*

*Nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤50 ml/min.)*

Dosisreduktion anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤50 ml/min.), da levofloxacin hovedsageligt udskilles via nyrerne. Den anbefalede dosis er 125 mg/døgn. Levofloxacin "Macure" 500 mg filmovertrukne tabletter er ikke egnet til denne patientgruppe.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig, da levofloxacin ikke metaboliseres i nævneværdig grad i leveren, men hovedsageligt udskilles via nyrerne.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter, bortset fra den, der kan være påkrævet på grund af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 “Tendinitis og seneruptur” og “Forlænget QT-interval”).

*Pædiatrisk population*

Levofloxacin er kontraindiceret hos børn og unge i voksealderen (se pkt. 4.3).

Administration

Levofloxacin "Macure" 500 mg filmovertrukne tabletter skal synkes hele med en tilstrækkelig mængde væske og må ikke knuses. Tabletterne kan deles ved delekærven for at tilpasse dosis. Tabletterne kan indtages under eller mellem måltider.

Levofloxacin "Macure" 500 mg filmovertrukne tabletter skal indtages mindst to timer før eller efter administration af jernsalte, zinksalte, magnesium- eller aluminiumholdige antacida eller didanosin (kun didanosinpræparater med aluminum- eller magnesiumholdig buffer) og sucralfat, da absorptionen ellers kan nedsættes (se pkt. 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

Levofloxacin "Macure" tabletter må ikke anvendes:

* til patienter, der er overfølsomme over det aktive stof, andre quinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* til patienter med epilepsi
* til patienter, der har haft senelidelser i forbindelse med tidligere brug af fluroquinolon
* til børn og unge i voksealderen
* til gravide kvinder
* til ammende kvinder

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Levofloxacin bør undgås til patienter, som tidligere har haft bivirkninger ved anvendelse af quinolon- eller fluoroquinolonholdige produkter (se pkt. 4.8). Disse patienter bør kun behandles med levofloxacin, såfremt der ikke findes alternative behandlingsmuligheder, og efter nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se også pkt. 4.3).

*Risiko for resistens*

Methicillin-resistent *S. aureus* (MRSA) vil højst sandsynligt udvise co-resistens for fluoroquinoloner, inklusive levofloxacin. Levofloxacin frarådes derfor til behandling af infektioner forårsaget af methicillin-resistent *S. aureus* eller ved mistanke herom, medmindre laboratorieresultater har bekræftet, at patogenet er følsomt over for levofloxacin (og de antibakterielle lægemidler, der almindeligvis anbefales til behandling af MRSA-infektioner, anses for uhensigtsmæssige).

Levofloxacin kan anvendes til behandling af akut bakteriel sinusitis og akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis, når disse infektioner er diagnosticeret på tilfredsstillende vis.

Resistens over for fluoroquinoloner hos *E. coli* – det mest almindelige patogen involveret i urinvejsinfektioner – varierer i EU. Læger anbefales at tage hensyn til den lokale prævalens af resistens over for fluoroquinoloner hos *E. coli*.

*Inhalationsanthrax*

Anvendelsen hos mennesker er baseret på *data om følsomhed for in vitro Bacillus anthracis* og eksperimentelle data hos dyr sammen med begrænsede humane data. Læger henvises til national og/eller international konsensus vedrørende behandling af anthrax.

*Langvarige, invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger*

Meget sjældne tilfælde af langvarige (fortsætter i måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker forskellige, nogle gange mange, kropssystemer (det muskuloskeletale system, nervesystemet, psyken og sanseorganer) er blevet rapporteret hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner, uanset deres alder og præeksisterende risikofaktorer. Levofloxacin skal omgående seponeres ved de første tegn eller symptomer på en alvorlig bivirkning, og patienterne skal rådes til at kontakte deres ordinerende læge for rådgivning.

*Tendinitis og seneruptur*

Tendinitis og seneruptur (især, men ikke begrænset til, akillessenen), undertiden bilateral, kan forekomme så tidligt som inden for 48 timer efter start på behandling med quinoloner og fluoroquinoloner og er blevet rapporteret til at forekomme selv op til adskillige måneder efter behandlingsafslutning. Risikoen for tendinitis og seneruptur er forøget hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, patienter, der har fået transplanteret solide organer, patienter, der får daglige doser af 1 000 mg levofloxacin, og patienter, der samtidigt bliver behandlet med kortikosteroider. Derfor bør samtidig brug af kortikosteroider undgås.

Ved det første tegn på tendinitis (f.eks. smertefuld hævelse, inflammation) skal behandlingen med levofloxacin seponeres, og der skal overvejes alternativ behandling. Det/de påvirkede lem(mer) skal behandles på passende vis (f.eks. immobilisering). Der må ikke bruges kortikosteroider, hvis der opstår tegn på tendinopati.

*Myoklonus*

Tilfælde af myoklonus er blevet rapporteret hos patienter, der får levofloxacin (se pkt. 4.8). Risikoen for myoklonus er øget hos ældre patienter og hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis dosis af levofloxacin ikke justeres i henhold til kreatininclearance. Levofloxacin bør seponeres straks ved den første forekomst af myoklonus, og passende behandling bør påbegyndes.

*Clostridium difficile-associeret sygdom*

Diarré, især hvis den er svær, vedvarende og/eller blodig, under eller efter behandling med levofloxacin (inklusive indtil flere uger efter behandling), kan være symptom på *Clostridium difficile*-associeret sygdom (CDAD). CDAD kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende. Den sværeste form er pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.8). Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får alvorlig diarré under eller efter behandling med levofloxacin. Ved mistanke om eller verificering af CDAD skal behandling med levofloxacin øjeblikkeligt stoppes og passende behandling omgående initieres. Peristaltikhæmmende lægemidler er kontraindicerede i denne kliniske situation.

*Patienter, der er prædisponerede for kramper*

Quinoloner kan sænke krampetærsklen og udløse krampeanfald. Levofloxacin er kontraindiceret til patienter med epilepsi i anamnesen (se pkt. 4.3). Som andre quinoloner bør levofloxacin anvendes med ekstrem forsigtighed til patienter, der er prædisponerede for krampeanfald eller i behandling med aktive stoffer, der sænker den cerebrale krampetærskel, f.eks. theophyllin (se pkt. 4.5). I tilfælde af krampeanfald (se pkt. 4.8) bør levofloxacin seponeres.

*Patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel*

Patienter med latente eller reelle defekter i glucose-6-phosphatdehydrogenaseaktiviteten kan have tilbøjelighed til hæmolytiske reaktioner, når de behandles med quinoloner. Hvis levofloxacin skal bruges til sådanne patienter, bør patienterne derfor monitoreres for mulig forekomst af hæmolyse.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da levofloxacin hovedsageligt udskilles renalt, skal dosis af levofloxacin justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Overfølsomhedsreaktioner*

Levofloxacin kan forårsage alvorlige, potentielt letale overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem førende til anafylaktisk shock), til tider efter den første dosis (se pkt. 4.8). Patienter skal straks ophøre med behandlingen og kontakte deres læge eller skadestuen og passende behandling initieres.

*Svære kutane reaktioner*

Der er indberetninger om svære kutane reaktioner (SCAR), inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN, også kaldet Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller letale, i forbindelse med levofloxacin (se pkt. 4.8). På ordinations­tidspunktet skal patienterne informeres om tegn og symptomer på svære hudreaktioner og monitoreres tæt. Hvis der opstår tegn og symptomer, som kan tyde på disse reaktioner, skal levofloxacin omgående seponeres og alternativ behandling overvejes. Såfremt patienten har udviklet en alvorlig reaktion som SJS, TEN eller DRESS ved brug af levofloxacin, må behandling med levofloxacin ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

*Dysglykæmi*

Som det er tilfældet med alle quinoloner, er der rapporteret forstyrrelser i blodglucose, både hypo- og hyperglykæmi, sædvanligvis hos diabetespatienter, der er i samtidig behandling med et oralt antidiabetikum (f.eks. glibenclamid) eller med insulin. Der er rapporteret tilfælde med hypoglykæmisk koma. Det anbefales at monitorere blodglucose hos diabetespatienter nøje (se pkt. 4.8). Behandlingen med Levofloxacin "Macure" skal seponeres omgående, hvis en patient rapporterer forstyrrelser i blodglucosen, og andre antibiotika end quinoloner bør overvejes.

*Forebyggelse af fotosensibilisering*

Der er rapporteret fotosensibilisering med levofloxacin (se pkt. 4.8). For at forebygge fotosensibilisering anbefales det, at patienter ikke unødigt udsætter sig for stærkt sollys eller kunstige UV-stråler (f.eks. sollamper, solarium) under behandlingen og i 48 timer efter behandlingsophør.

*Patienter i behandling med vitamin K-antagonister*

På grund af risiko for forhøjede koagulationsprøver (PT/INR) og/eller blødning hos patienter i samtidig behandling med levofloxacin og en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) bør koagulationprøver monitoreres, når disse lægemidler gives samtidigt (se pkt. 4.5).

*Psykotiske reaktioner*

Der er rapporteret om psykotiske reaktioner hos patienter, der får quinoloner, inklusive levofloxacin. I meget sjældne tilfælde har disse reaktioner udviklet sig til selvmordstanker og selvdestruktiv adfærd - nogle gange efter en enkelt dosis levofloxacin (se pkt. 4.8). Hvis patienten udvikler disse reaktioner, bør levofloxacin seponeres, og der bør tages passende forholdsregler. Forsigtighed anbefales, hvis levofloxacin anvendes til psykotiske patienter eller til patienter med en psykiatrisk anamnese.

*Forlænget QT-interval*

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af fluoroquinoloner, inklusive levofloxacin, hos patienter med kendte risikofaktorer for forlænget QT-interval som f.eks.:

* medfødt langt QT-syndrom
* samtidig brug af lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (f.eks. klasse IA- og III-antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
* ukorrigeret elektrolytforstyrrelse (f.eks. hypokaliæmi, hypomagnesiæmi)
* hjertesygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, bradykardi)

Ældre patienter og kvinder er muligvis mere følsomme for lægemidler, der forlænger QTc. Der bør derfor udvises forsigtighed, når fluoroquinoloner, inklusive levofloxacin, anvendes til disse populationer (se pkt. 4.2 “Ældre”, 4.5, 4.8 og 4.9).

*Perifer neuropati*

Tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medførte paræstesi, hypæstesi, dysæstesi eller svaghed, er rapporteret hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner. Patienter i behandling med levofloxacin skal instrueres i at kontakte deres læge, før de fortsætter behandlingen, hvis de udvikler symptomer på neuropati, såsom smerter, en brændende eller prikkende fornemmelse, snurren, følelsesløshed eller svaghed, for at forebygge udvikling af en potentielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

*Lever og galdeveje*

Der er rapporteret tilfælde af levernekrose op til letal leverinsufficiens med levofloxacin, primært hos patienter med svære underliggende sygdomme, f.eks. sepsis (se pkt. 4.8). Patienterne bør rådes til at stoppe behandlingen og kontakte deres læge, hvis der opstår tegn og symptomer på sygdom i leveren, f.eks. anoreksi, gulsot, mørk urin, pruritus eller øm abdomen.

*Forværring af myasthenia gravis*

Fluoroquinoloner, inklusive levofloxacin, har neuromuskulært blokerende aktivitet og kan forværre muskelsvækkelse hos patienter med myasthenia gravis. Alvorlige bivirkninger efter markedsføring, herunder letale tilfælde og tilfælde med behov for understøttelse af respirationen, er blevet associeret med anvendelse af fluoroquinoloner hos patienter med myasthenia gravis. Levofloxacin frarådes til patienter med myasthenia gravis i anamnesen.

*Øjensygdomme*

Ved nedsat syn eller hvis andre virkninger på øjnene opleves bør en øjenspecialist straks konsulteres (se pkt. 4.7 og 4.8).

*Superinfektion*

Anvendelse af levofloxacin, især langvarig anvendelse, kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer. Der skal tages passende forholdsregler, hvis superinfektion forekommer under behandlingen.

*Interferens med laboratorieprøver*

Bestemmelse af opiater i urin kan give falsk-positive resultater hos patienter i behandling med levofloxacin. Det kan være nødvendigt at bekræfte positive opiatscreeninger med en mere specifik metode.

Levofloxacin kan hæmme væksten af *Mycobacterium tuberculosis* og kan derfor give falsk-negative resultater ved bakteriologisk diagnosticering af tuberkulose.

*Aortaaneurisme og -dissektion samt hjerteklapinsufficiens*

Der er i epidemiologiske studier rapporteret en øget risiko for aortaaneurisme og -dissektion, især hos ældre patienter, og for aortaklap- og mitralklapinsufficiens efter indtagelse af fluoroquinoloner. Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder tilfælde med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere af hjerteklapperne hos patienter, der får fluoroquinoloner (se pkt. 4.8).

Derfor bør fluoroquinoloner kun anvendes efter en grundig vurdering af benefit/risk-forholdet og efter overvejelse af andre terapeutiske muligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismesygdomme eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter diagnosticeret med allerede eksisterende aortaaneurisme og/eller aortadissektion eller hjerteklapsygdom eller ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer eller tilstande, der prædisponerer

* for både aortaaneurisme og -dissektion samt hjerteklapinsufficiens (f.eks. bindevævssygdomme såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos-syndrom, Turners syndrom, Behcets sygdom, hypertension, reumatoid artritis) eller
* for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks. vaskulære sygdomme såsom Takayasu arteritis eller kæmpecellearteritis eller kendt aterosklerose eller Sjögrens syndrom) eller
* for hjerteklapinsufficiens (f.eks. infektiøs endokarditis)

Risikoen for aortaaneurisme og -dissektion og ruptur heraf kan også være forhøjet hos patienter, der samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

I tilfælde af pludselige smerter i maven, brystet eller ryggen skal patienterne rådes til at tage på skadestuen øjeblikkeligt.

Patienterne skal rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af akut dyspnø, nyt tilfælde af hjertebanken eller ved udvikling af ødem i abdomen eller underekstremiteterne.

*Akut pankreatitis*

Akut pankreatitis kan forekomme hos patienter, der er i behandling med levofloxacin. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på akut pankreatitis. Patienter, der oplever kvalme, generel utilpashed, ubehag i maveregionen, akutte mavesmerter eller opkastning, skal straks søge en lægelig vurdering. I tilfælde af mistanke om pankreatitis, skal behandling med levofloxacin seponeres. Hvis mistanken om pankreatitis bekræftes, må behandling med levofloxacin ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen (se pkt. 4.8).

*Blodsygdomme*

Knoglemarvssvigt inklusive leukopeni, neutropeni, pancytopeni, hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, aplastisk anæmi eller agranulocytose kan udvikle sig under behandling med levofloxacin (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om nogle af disse blodsygdomme, bør blodtallene overvåges. I tilfælde af unormale resultater bør seponering af behandling med levofloxacin overvejes.

*Sunset yellow*

Dette lægemiddel indeholder farvestoffet sunset yellow (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers påvirkning af levofloxacin

*Jernsalte,* *zinksalte, magnesium- eller aluminiumholdige antacida, didanosin*

Absorptionen af levofloxacin reduceres signifikant, når jernsalte, magnesium- eller aluminiumholdige antacida eller didanosin (*kun didanosinholdige præparater med aluminium- eller magnesiumholdig buffer*) administreres samtidigt med Levofloxacin "Macure" tabletter. Samtidig administration af fluoroquinoloner og multivitaminer indeholdende zink ser ud til at reducere fluoroquinoloners orale absorption. Det anbefales, at præparater indeholdende divalente eller trivalente kationer som f.eks. jernsalte, zinksalte, magnesium- eller aluminiumholdige antacida eller didanosin (*kun didanosinpræparater med aluminium- eller magnesiumholdig buffer*) indtages 2 timer før eller efter administration af Levofloxacin "Macure" tabletter (se pkt. 4.2). Calciumsalte har minimal indvirkning på den orale absorption af levofloxacin.

*Sucralfat*

Levofloxacin "Macure" tabletternes biotilgængelighed reduceres signifikant, når de administreres samtidigt med sucralfat. Hvis patienten skal behandles med både sucralfat og levofloxacin, er det bedst at administrere sucralfat 2 timer efter levofloxacin-tabletterne (se pkt. 4.2).

*Theophyllin, fenbufen eller lignende non-steroide antiinflammatoriske midler*

Der blev ikke fundet farmakokinetiske interaktioner mellem levofloxacin og theophyllin i et klinisk studie. En udpræget nedsat cerebral krampetærskel kan dog forekomme, når quinoloner gives samtidigt med theophyllin, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler eller andre midler, der sænker krampetærsklen.

Koncentrationen af levofloxacin var ca. 13 % højere ved tilstedeværelse af fenbufen, end når det blev indgivet alene.

*Probenecid og cimetidin*

Probenecid og cimetidin har en statistisk signifikant virkning på eliminationen af levofloxacin. Den renale clearance af levofloxacin blev reduceret af cimetidin (24 %) og probenecid (34 %). Dette skyldes, at begge lægemidler kan blokere den renale tubulære sekretion af levofloxacin. Ved doser undersøgt i studiet er det dog usandsynligt, at disse statistisk signifikante kinetiske forskelle har nogen klinisk relevans.

Der bør udvises forsigtighed, når levofloxacin indgives samtidig med lægemidler, der påvirker den renale tubulære sekretion som f.eks. probenecid og cimetidin, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Anden relevant information*

Klinisk farmakologiske studier har påvist, at levofloxacins farmakokinetik ikke blev påvirket i klinisk relevant omfang, når levofloxacin blev administreret sammen med følgende stoffer: calciumcarbonat, digoxin, glibenclamid, ranitidin.

Levofloxacins virkning på andre lægemidler

*Ciclosporin*

Ciclosporins halveringstid blev øget med 33 % ved administration sammen med levofloxacin.

*Vitamin K-antagonister*

Forhøjede koagulationsprøver (PT/INR) og/eller blødning, som kan være alvorlig, er blevet rapporteret hos patienter behandlet samtidig med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin). Koagulationsprøver bør derfor monitoreres hos patienter i behandling med vitamin K-antagonister (se pkt. 4.4).

*Stoffer, der vides at forlænge QT-intervallet*

I lighed med andre fluoroquinoloner bør levofloxacin anvendes med forsigtighed hos patienter i behandling med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (f.eks. klasse IA- og III-antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se pkt. 4.4 “Forlænget QT-interval”).

*Anden relevant information*

I et farmakokinetisk interaktionsstudie påvirkede levofloxacin ikke farmakokinetikken af theophyllin (som er et markørsubstrat for CYP1A2), hvilket indikerer, at levofloxacin ikke er en CYP1A2-inhibitor.

Andre former for interaktioner

*Føde*

Der er ingen klinisk relevant interaktion med mad. Levofloxacin "Macure" tabletter kan derfor administreres uafhængigt af fødeindtagelse.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af levofloxacin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som følge af mangel på humane data, og da de eksperimentelle data tyder på en risiko for, at fluoroquinoloner beskadiger den vægtbærende brusk hos den voksende organisme, må levofloxacin ikke anvendes til gravide kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Lægemidlet er kontraindiceret til ammende kvinder. Data for udskillelse af levofloxacin i human mælk er utilstrækkelige. Andre fluoroquinoloner udskilles imidlertid i human mælk. Som følge af mangel på humane data, og da de eksperimentelle data tyder på en risiko for, at fluoroquinoloner beskadiger den vægtbærende brusk hos den voksende organisme, må levofloxacin ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

Levofloxacin påvirkede ikke fertiliteten eller reproduktionsevnen hos rotter.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Levofloxacin "Macure" påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Nogle bivirkninger (f.eks. svimmelhed/vertigo, døsighed, synsforstyrrelser) kan påvirke patientens koncentrations- og reaktionsevne og kan derfor udgøre en risiko i situationer, hvor disse egenskaber er af særlig vigtighed (f.eks. når patienten fører motorkøretøj eller betjener maskiner).

**4.8 Bivirkninger**

Nedenstående oplysninger er baseret på data fra kliniske studier med mere end 8 300 patienter og på omfattende erfaring efter markedsføring.

Frekvenserne er defineret i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000)

Meget sjælden (<1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel over bivirkninger

| **Systemorgan-klasse** | **Almindelig** **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Svampe­-infektion, inklusive Candida-infektionPatogen­-resistens |  |  |
| Blod og lymfesystem |  | LeukopeniEosinofili | TrombocytopeniNeutropeni | Knoglemarvssvigt inklusive aplastisk anæmi,pancytopeni,agranulocytose,hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet |  |  | AngioødemOverfølsomhed (se pkt. 4.4) | Anafylaktisk shocka Anafylaktoidt shocka (se pkt. 4.4)  |
| Det endokrine system |  |  | SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Anoreksi | Hypoglykæmi, især hos diabetes­patienter (se pkt. 4.4) Hypoglykæmisk koma (se pkt. 4.4) | Hyperglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser\* | Insomni | AngstForvirringNervøsitet | Psykotiske reaktioner (med eksempelvis hallucinationer, paranoia)DepressionAgitationUnormale drømmeMareridt Delirium | Psykotiske forstyrrelser med selvdestruktiv adfærd, inklusive selvmordstanker eller selvmordsforsøg (se pkt. 4.4)Mani |
| Nervesystemet\* | HovedpineSvimmelhed | DøsighedTremorDysgeusi | Kramper (se pkt. 4.3 og 4.4)ParæstesiNedsat hukommelse | Perifer sensorisk neuropati (se pkt. 4.4) Perifer sensomotorisk neuropati (se pkt. 4.4) Parosmi, inklusive anosmi Dyskinesi Ekstrapyramidale gener Ageusi Synkope Benign intrakraniel hypertensionMyoklonus |
| Øjne\* |  |  | Synsforstyrrelser såsom sløret syn (se pkt. 4.4) | Forbigående synstab (se pkt. 4.4) |
| Øre og labyrint\* |  | Vertigo | Tinnitus | HøretabNedsat hørelse |
| Hjerte\*\* |  |  | Takykardi, palpitation | Ventrikulær takykardi, som kan medføre hjertestopVentrikulær arytmi og torsades de pointes (fortrinsvis rapporteret hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse), QT-forlængelse på EKG (se pkt. 4.4 og 4.9) |
| Vaskulære sygdomme\*\* |  |  | Hypotension |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Dyspnø |  | BronkospasmeAllergisk pneumonitis |
| Mave-tarm-kanalen | DiarréOpkastningKvalme | Abdominal­smerterDyspepsiFlatulensForstoppel­se |  | Diarré – blodig, hvilket i meget sjældne tilfælde kan være tegn på enterocolitis, inklusive pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4)Pankreatitis (se pkt. 4.4) |
| Lever og galdeveje | Forhøjede leverenzymer (ALAT/ASAT, basisk fosfatase, GGT) | Forhøjet bilirubin i blodet |  | Gulsot og svær leverskade, inklusive letale tilfælde af akut leverinsufficiens, primært hos patienter med svære underliggende sygdomme (se pkt. 4.4)Hepatitis |
| Hud og subkutane vævb |  | UdslætPruritusUrticariaHyperhid­rose | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)Medikamentelt udslæt (fixed drug eruption) | Toksisk epidermal nekrolyseStevens-Johnsons syndromErythema multiformeFotosensibiliserings­reaktion (se pkt. 4.4)Leukocytoklastisk vasculitisStomatitisHyperpigmentering af hud |
| Knogler, led, muskler og bindevæv\* |  | ArtralgiMyalgi | Senelidelser (se pkt. 4.3 og 4.4), inklusive tendinitis (f.eks. akillessene)Muskelsvaghed, hvilket kan være af særlig relevans hos patienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4) | RabdomyolyseSeneruptur (f.eks. akillessene) (se pkt. 4.3 og 4.4)LigamentrupturMuskelupturArtritis |
| Nyrer og urinveje |  | Forhøjet kreatinin i blodet | Akut nyresvigt (f.eks. på grund af interstitiel nefritis) |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet\* |  | Asteni | Pyreksi | Smerter (inklusive smerter i ryg, bryst og ekstremiteter) |

a Anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner kan nogle gange opstå allerede efter den første dosis.

b Mukokutane reaktioner kan nogle gange opstå allerede efter den første dosis.

\* Meget sjældne tilfælde af langvarige (op til måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker forskellige, nogle gange mange systemorganklasser og sanser (herunder reaktioner som tendinitis, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, gangforstyrrelse, neuropatier forbundet med paræstesi, depression, træthed, hukommelsessvigt, søvnforstyrrelser og nedsat hørelse, syn, smagssans og lugtesans) er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af quinoloner og fluoroquinoloner, i nogle tilfælde uanset præeksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4).

\*\* Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder tilfælde med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere af hjerteklapperne hos patienter, der får fluoroquinoloner (se pkt. 4.4).

Andre bivirkninger, der har været associeret med administration af fluoroquinolon, inkluderer: Porfyri-anfald hos patienter med porfyri

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Ifølge toksicitetsstudier hos dyr eller klinisk farmakologiske studier med supraterapeutiske doser er de vigtigste symptomer, der kan forventes efter akut overdosering af Levofloxacin "Macure" tabletter, symptomer fra centralnervesystemet, f.eks. konfusion, svimmelhed, nedsat bevidsthed og krampeanfald, forlænget QT-interval samt gastrointestinale symptomer såsom kvalme og slimhindeerosion.

Der er observeret bivirkninger fra CNS, inklusive konfusion, kramper, myoklonus, hallucination og tremor, efter markedsføring.

Ved overdosering bør symptomatisk behandling iværksættes. EKG bør monitoreres på grund af risikoen for forlængelse af QT-intervallet. Antacida kan anvendes til beskyttelse af maveslimhinden. Hæmodialyse, herunder peritonealdialyse og CAPD, er ikke effektivt til at eliminere levofloxacin fra kroppen.

Der findes ingen specifik antidot.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Quinolon-antibiotika – fluoroquinoloner, ATC-kode: J01MA12.

Levofloxacin er et syntetisk antibakterielt middel fra fluoroquinolongruppen og er S (-) enantiomeren af det racemiske lægemiddelstof ofloxacin.

Virkningsmekanisme

Som et fluoroquinolonn-antibiotikum indvirker levofloxacin på DNA-DNA-gyrasekomplekset og på topoisomerase IV.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Graden af levofloxacins baktericide aktivitet afhænger af forholdet mellem den maksimale serumkoncentration (Cmax) eller arealet under kurven (AUC) og den mindste hæmmende koncentration (MIC).

Resistensmekanisme

Resistens over for levofloxacin udvikles gennem en trinvis proces af mutationer på target i begge type II-topoisomeraser, DNA-gyrase og topoisomerase IV. Andre resistensmekanismer som f.eks. permeationsbarrierer (almindelig ved *Pseudomonas aeruginosa*) og effluksmekanismer kan også påvirke følsomheden for levofloxacin.

Der er observeret krydsresistens mellem levofloxacin og andre fluoroquinoloner. På grund af virkningsmekanismen er der generelt ingen krydsresistens mellem levofloxacin og andre klasser af antibiotika.

Grænseværdier

De af EUCAST anbefalede MIC-grænseværdier for levofloxacin, der adskiller følsomme og intermediært følsomme organismer fra resistente organismer, præsenteres i nedenstående tabel for MIC-værdier (mg/l).

*EUCAST-kliniske MIC-grænseværdier for levofloxacin (version 10.0, 2020-01-01):*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patogen** | **Følsomt** | **Resistent** |
| 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* spp1. | ≤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, urinae2* | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| *Aeromonas* spp. | ≤0,5 mg/l | >1 mg/l |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier | ≤0,5 mg/l | >1 mg/l |

1.Kun ukomplicerede urinvejsinfektioner.

2.Følsomheden kan udledes af følsomhed over for ciprofloxacin.

Resistensprævalensen kan variere geografisk og med tiden for de enkelte arter, og lokal information om resistens er ønskværdig, særligt ved behandling af svære infektioner. Ekspertrådgivning bør søges efter behov, når den lokale resistensprævalens er sådan, at midlets anvendelighed er tvivlsom til i det mindste nogle typer infektioner.

ALMINDELIGT FØLSOMME ARTER

**Aerobe grampositive bakterier**

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* methicillin-følsom

*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*

**Andet**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

ARTER, HVOR ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM

**Aerobe grampositive bakterier**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* methicillin-resistent#

Koagulasenegativ *Staphylococcus* spp

**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*

NATURLIGT RESISTENTE STAMMER

**Aerobe grampositive bakterier**

*Enterococcus faecium*

# Methicillin-resistent *S. aureus* er højst sandsynligt co-resistent for fluoroquinoloner, inklusive levofloxacin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Levofloxacin indgivet oralt absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt med maksimal plasmakoncentration inden for 1‑2 timer. Den absolutte biotilgængelighed er 99‑100 %.

Føde har kun en lille indflydelse på absorptionen af levofloxacin.

Steady state nås i løbet af 48 timer efter en dosis på 500 mg én eller to gange dagligt.

Fordeling

Ca. 30‑40 % af levofloxacin er bundet til serumprotein. Den gennemsnitlige fordelingsvolumen for levofloxacin er ca. 100 l efter en enkelt eller gentagne 500 mg doser, hvilket indikerer udbredt fordeling til legemsvæv.

Penetration til væv og legemsvæsker

Det er påvist, at levofloxacin trænger ind i bronkieslimhinden, epitelvæske, alveolære makrofager, lungevæv, hud (blistervæske), prostatavæv og urin. Levofloxacin har midlertid ringe penetration til cerebrospinalvæsken.

Biotransformation

Levofloxacin metaboliseres i meget lille omfang; metabolitterne er desmethyl-levofloxacin og levofloxacin N-oxid. Disse metabolitter udgør <5 % af dosis og udskilles i urinen. Levofloxacin er stereokemisk stabilt og undgår ikke chiral inversion.

Elimination

Efter oral og intravenøs administration elimineres levofloxacin relativt langsomt fra plasma (t½: 6-8 timer). Udskillelsen sker primært renalt (>85 % af den administrerede dosis).

Den gennemsnitlige tilsyneladende total-levofloxacinclearance efter en enkeltdosis på 500 mg var 175 +/- 29,2 ml/min.

Der er ingen væsentlige forskelle på levofloxacins farmakokinetik efter intravenøs og oral indgift, hvilket antyder, at oral og intravenøs administration er substituerbar.

Linearitet

Levofloxacin følger lineær farmakokinetik over et dosisinterval på 50 til 1 000 mg.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Levofloxacins farmakokinetik påvirkes af nedsat nyrefunktion. Med faldende nyrefunktion falder renal elimination og clearance, og elimineringshalveringstiden stiger som vist i nedenstående tabel:

Farmakokinetik ved nyreinsufficiens efter en enkelt oral 500 mg dosis

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Clcr [ml/min] | <20 | 20‑49 | 50‑80 |
| ClR [ml/min] | 13 | 26 | 57 |
| t1/2 [timer] | 35 | 27 | 9 |

*Ældre*

Der er ingen signifikant forskel på levofloxacin farmakokinetik hos yngre og ældre patienter bortset fra, hvad der kan tilskrives forskelle i kreatininclearance.

*Kønsforskelle*

Separate analyser på mænd og kvinder påviste små eller marginale kønsforskelle i levofloxacins farmakokinetik. Der er ingen evidens for, at disse kønsforskelle har klinisk relevans.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkeltdosis, toksicitet efter gentagne doser, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Levofloxacin påvirkede ikke fertiliteten eller reproduktionsevnen hos rotter, og den eneste virkning på fostre var forsinket modning som følge af maternel toksicitet.

Levofloxacin fremkaldte ikke genmutationer i bakterier eller pattedyrsceller, men fremkaldte kromosomafvigelser i lungeceller fra kinesisk hamster *in vitro*. Disse effekter kan tilskrives inhibering af topoisomerase II. *In vivo*-test (mikronukleus, søsterkromatidudveksling, ikke-planlagt DNA-syntese, dominant letaltest) udviste ikke nogen genotoksicitet.

Studier med mus viste, at levofloxacin kun havde fototoksisk aktivitet ved meget høje doser. Levofloxacin viste ingen tegn på tenotoksicitet i en fotomutagenicitetsanalyse, og det reducerede tumorudviklingen i en fotokarcinogenicitetsstudie.

Ligesom andre fluoroquinoloner påvirkede levofloxacin brusk (blisterdannelse og kaviteter) hos rotter og hunde. Disse fund var mere udtalte hos unge dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroxypropylcellulose

Crospovidon

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Indigotin/indigocarmin (E132)

Sunset yellow FCF (E110)

Jernoxid rød (E172)

Macrogol 4000

Titanidioxid (E171)

Jernoxid gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Transparent PVC/PE/PVDC/aluminiumblister i en papæske.

Pakningsstørrelser: Pakningsstørrelser med 1, 5, 7 og 10 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66906

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. januar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. januar 2025