

 13. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levofloxacin "Noridem", infusionsvæske, opløsning**

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

72850

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levofloxacin "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 500 mg levofloxacin som levofloxacin hemihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

100 ml af infusionsvæsken, opløsning indeholder 15,4 mmol (354,2 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, grøngul opløsning.

Opløsningens osmolalitet ligger på ca. 300 mOsm/kg.

Opløsningens pH ligger på ca. 4,8.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

* Akut pyelonephritis og komplicerede urinvejsinfektioner (se pkt. 4.4).
* Kronisk bakteriel prostatitis.
* Inhalationsanthrax: forebyggende og helbredende behandling efter eksponering (se pkt. 4.4).

I tilfælde af nedenfor nævnte infektioner bør Levofloxacin "Noridem" infusionsvæske (opløsning) kun anvendes, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende andre antibakterielle midler, som almindeligvis anbefales til behandling af disse infektioner.

* Samfundserhvervet lungebetændelse.
* Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner.

Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Levofloxacin "Noridem" gives som langsom intravenøs infusion én eller to gange om dagen. Doseringen afhænger af infektionens type og sværhedsgrad og følsomheden af det formodede forårsagende patogen. Levofloxacin "Noridem" kan også anvendes til at fuldføre et behandlingsforløb, efter den indledende behandling med intravenøs levofloxacin, med en passende lægemiddelform til oral indgivelse i henhold til produktresuméet for de filmovertrukne tabletter, og som anses for passende for den enkelte patient. Da den parenterale og orale lægemiddelform er bioækvivalent, kan samme dosering anvendes.

**Dosering**

Følgende doseringsvejledning kan gives for Levofloxacin "Noridem":

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Daglig dosis** (*alt efter sværhedsgrad*) | **Behandlingsvarighed1** (*alt efter sværhedsgrad*) |
| Samfundserhvervet lungebetændelse. | 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 |
| 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 |

1Behandlingsvarigheden inkluderer intravenøs samt oral behandling. Den tid, det tager at skifte fra intravenøs til oral behandling afhænger af den kliniske situation, men er normalt 2 til 4 dage.

Særlige patientgrupper

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

|  |  |
| --- | --- |
|   | **Dosis** |
|   | **250 mg/24 t** | **500 mg/24 t** | **500 mg/12 t** |
| **Kreatininclearance**  | *første dosis:* 250 mg | *første dosis:* 500 mg | *første dosis:* 500 mg |
| 50-20 ml/min | *herefter:* 125 mg/24 t | *herefter:* 250 mg/24 t | *herefter:* 250 mg/12 t |
| 19-10 ml/min | *herefter:* 125 mg/48 t | *herefter:* 125 mg/24 t | *herefter:* 125 mg/12 t |
| < 10 ml/min (inklusive hæmodialyse og CAPD)1 | *herefter:* 125 mg/48 t | *herefter:* 125 mg/24 t | *herefter:* 125 mg/24 t |

1Ingen ekstra dosis er påkrævet efter hæmodialyse eller kontinuerlig ambulant peritoneal dialyse (CAPD).

*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 “Forlængelse af QT-intervallet”).

*Pædiatrisk population*

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

**Administration**

Levofloxacin "Noridem" er kun beregnet til langsom intravenøs infusion. Den indgives én eller to gange om dagen. Infusionstiden skal være mindst 30 minutter for 250 mg eller 60 minutter for 500 mg Levofloxacin "Noridem" (se pkt. 4.4).

For oplysninger om uforligeligheder henvises til pkt. 6.2 og om kompatibilitet henvises til pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Levofloxacin "Noridem" må ikke anvendes:

* til patienter, der er overfølsomme over levofloxacin, 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 fluoroquinolon
* 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 alvorlige 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 MRSA eller ved mistanke herom, medmindre laboratorieresultater har bekræftet, at organismen er følsom over for levofloxacin (og de antibakterielle lægemidler, der almindeligvis anbefales til behandling af MRSA-infektioner, anses for uhensigtsmæssige).

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. Behandlende læger henvises til national og/eller international konsensusdokumenter 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 sanseorganerne) er blevet indberettet 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.

*Infusionstid*

Den anbefalede infusionstid skal være mindst 30 minutter for 250 mg eller 60 minutter for 500 mg Levofloxacin "Noridem". Det er kendt, at der med ofloxacin under infusion kan opstå takykardi og et midlertidigt fald i blodtrykket. I sjældne tilfælde kan der opstå kredsløbskollaps som følge af et voldsomt fald i blodtrykket. Hvis der opstår et tydeligt fald i blodtrykket under infusion af levofloxacin (*l*-isomer af ofloxacin), skal infusionen straks stoppes.

*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 af behandling med quinoloner og fluoroquinoloner og er blevet indberettet til at forekomme selv op til adskillige måneder efter seponering af behandling. Risikoen for tendinitis og seneruptur er øget hos patienter, der får daglige doser af 1.000 mg levofloxacin, hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, patienter, der har fået transplanteret faste organer 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, betændelse) 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 indberettet 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 bekræftet 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-phosphate dehydrogenase-mangel*

Patienter med latente eller reelle defekter i glucose-6-phosphate dehydrogenase-aktiviteten kan have tilbøjelighed til hæmolytiske reaktioner, når de behandles med quinolon-antibiotika. 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 "Noridem" 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 akutlægen og passende nødforanstaltninger initieres.

*Svære kutane bivirkninger*

Der er indberetninger om svære kutane bivirkninger (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 en alternativ behandling overvejes. Såfremt patienten har udviklet en alvorlig reaktion såsom 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 indberettet forstyrrelser i blodglucose, herunder både hypo- og hyperglykæmi, der opstår oftere hos ældre patienter, sædvanligvis hos diabetespatienter, der er i samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk middel (f.eks. glibenclamid) eller med insulin. Der er rapporteret tilfælde med hypoglykæmisk koma. Det anbefales nøje at monitorere blodglucose hos diabetespatienter. (se pkt. 4.8). Behandlingen med Levofloxacin "Noridem" skal stoppes omgående, hvis en patient indberetter forstyrrelser i blodglucosen, og andre antibiotika end fluoroquinoloner bør overvejes.

*Forebyggelse af fotosensibilisering*

Der er indberettet 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 seponering af behandlingen.

*Patienter i behandling med vitamin K-antagonister*

På grund af risiko for forhøjede koagulationstest (PT/INR) og/eller blødning hos patienter i samtidig behandling med levofloxacin og en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) bør koagulationstest 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 selvskadende adfærd - nogle gange efter en enkelt dosis levofloxacin (se pkt. 4.8). Hvis patienten udvikler disse reaktioner, skal levofloxacin omgående seponeres ved de første tegn eller symptomer på disse reaktioner, og patienterne skal rådes til at kontakte deres ordinerende læge for rådgivning. Alternativt bør en anden antibakteriel behandling end fluoroquinoloner overvejes og passende forholdsregler bør træffes. Forsigtighed anbefales, hvis levofloxacin anvendes til psykotiske patienter eller til patienter med en psykiatrisk anamnese.

*Forlængelse af QT-intervallet*

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

- medfødt langt QT-syndrom

- samtidig brug af lægemidler, der er kendt for 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 patientgrupper.(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 indberettet hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner. Patienter i behandling med levofloxacin skal rådes til at kontakte deres læge, før de fortsætter behandlingen, hvis de udvikler symptomer på neuropati, såsom smerter, en brændende eller prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller svaghed, for at forebygge udvikling af en potentielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

*Sygdomme i lever og galdeveje*

Der er indberettet 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 hjælp til vejrtrækningen, er blevet forbundet med anvendelse af fluoroquinoloner hos patienter med myasthenia gravis. Levofloxacin frarådes til patienter med myasthenia gravis i anamnesen.

*Øjensygdomme*

Ved nedsat syn eller hvis der opleves andre virkninger på øjnene 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 hjerteklap regurgitation/inkompetens*

Der er i epidemiologiske studier indberettet en øget risiko for aortaaneurisme og -dissektion, især hos ældre patienter, og for aortaklap- og mitralklap regurgitation efter indtagelse af fluoroquinoloner. Der er indberettet om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder tilfælde med dødelig udgang), og om regurgitation/inkompetens 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 behandlingsmuligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismesygdomme eller medfødt hjerteklapsygdom eller 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 hjerteklap regurgitation/inkompetens (f.eks. bindevævssygdomme såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos-syndrom, Turners syndrom, Behçets sygdom, hypertension, reumatoid artritis) eller

- for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks. vaskulære sygdomme såsom Takayasu arteritis eller kæmpecelle arteritis eller kendt aterosklerose eller Sjögrens syndrom) eller

- for hjerteklap regurgitation/inkompetens (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 (se pkt. 4.8).

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 karakteristiske 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.

*Natriumindhold*

Dette lægemiddel indeholder 7,7 mmol (177,1 mg) natrium pr. 50 ml dosis og 15,4 mmol (354.2 mg) natrium pr. 100 ml dosis, hvilket svarer til 8,85 og 17,7 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

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

**Andre lægemidlers påvirkning på Levofloxacin "Noridem"**

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.

**Levofloxacin "Noridem" virkning på andre lægemidler**

Ciclosporin

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

Vitamin K-antagonister

Forhøjede koagulationstest (PT/INR) og/eller blødning, som kan være alvorlig, er blevet indberettet hos patienter behandlet samtidig med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin). Koagulationstest 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 “Forlængelse af QT-intervallet”).

Anden relevant information

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er en begrænset mængde 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

Levofloxacin "Noridem" 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 "Noridem" 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.

Hyppighederne 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 fastslås ud fra tilgængelige data).

Inden for hver hyppighedsgruppering præsenteres de uønskede virkninger i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **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 fastslås ud fra tilgængelige data)** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Svampeinfektion, inklusive *Candida*-infektion Patogenresistens |  |  |
| Blod og lymfesystemet |  | Leukopeni Eosinofili | Trombocytopeni Neutropeni | Knoglemarvssvigt inklusive aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet |  |  | Angioødem Overfølsomhed (se pkt. 4.4) | Anafylaktisk shocka Anafylaktoid shocka (se pkt. 4.4) |
| Det endokrine system |  |  | SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Anoreksi | Hypoglykæmi, især hos diabetespatienterHypoglykæmisk koma (se pkt. 4.4) | Hypoglykæmi (se pkt. 4.4) |
| Psykiske forstyrrelser\* | Insomni | Angst Forvirring Nervøsitet | Psykotiske reaktioner (med f.eks. hallucinationer, paranoia) Depression Agitation Unormale drømmeMareridtDelirium | Psykotiske forstyrrelser med selvskadende adfærd, inklusive selvmordstanker eller selvmordsforsøg (se pkt. 4.4)Mani |
| Nervesystemet\* | HovedpineSvimmelhed | DøsighedTremorDysgeusi | Kramper (se pkt. 4.3 og 4.4)ParæstesiNedsathukommelse | Perifer sensorisk neuropati (se pkt. 4.4)Perifer sensomotorisk neuropati (se pkt. 4.4) Parosmi, inklusive anosmiDyskinesiEkstrapyramidale gener AgeusiSynkopeBenign intrakraniel hypertensionMyoklonus |
| Øjen\* |  |  | Synsforstyrrelser såsom sløret syn (se pkt. 4.4) | Forbigående synstab (se pkt. 4.4)Uveitis |
| Øre og indre labyrint\* |  | Vertigo | Tinnitus | HøretabNedsat hørelse |
| Hjerte\*\* |  |  | Takykardi, palpitation | Ventrikulær takykardi, som kan medføre hjertestopVentrikulær arytmi og torsades de pointes (fortrinsvis indberettet hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse), QT-forlængelse på EKG (se pkt. 4.4 og 4.9) |
| Vaskulære sygdomme\*\* | *Gælder kun for i.v.-form:*Flebitis |  | Hypotension |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Dyspnø |  | BronkospasmerAllergisk pneumonitis |
| Mave-tarm-kanalen | DiarréOpkastningKvalme | MavesmerterDyspepsiFlatulensKonstipation |  | Diarré – hæmoragisk, som i meget sjældne tilfælde kan være en indikation på enterocolitis, herunder pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4).Pankreatitis (se pkt. 4.4) |
| Lever og galdeveje | Forhøjet leverenzym (ALT/AST, alkalisk fosfatase, GGT) | Stigning i bilirubin i blodet |  | Gulsot og alvorlig leverskade, herunder dødelige tilfælde med akut leversvigt, primært hos patienter med alvorlige underliggende sygdomme (se pkt. 4.4).Hepatitis |
| Hud og subkutane væv b |  | UdslætPruritusUrticariaHyperhidrose | Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4).Lægemiddelfremkaldt udslæt på samme sted | Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnson syndromErythema multiformeLysfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4)Leukocytoklastisk vaskulitisStomatitisHyperpigmentering af huden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv\* |  | ArtralgiMyalgi | Seneforstyrrelser (se pkt. 4.3 og 4.4), herunder tendinitis (f.eks. akillessenen)Muskelsvaghed, som kan være af særlig betydning hos patienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4). | RhabdomyolyseSeneruptur (f.eks. akillessenen) (se pkt. 4.3 og 4.4)LedbåndsrupturMuskelrupturArtritis |
| Nyre- og urinveje |  | Stigning i kreatinin i blodet | Akut nyresvigt (f.eks. på grund af interstitiel nephritis) |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet\* | *Gælder kun for i.v.-form:*Reaktion på infusionsstedet (smerte, rødme) | Asteni | Pyrexi | 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.

Andre bivirkninger, som har været forbundet med indgivelse af fluorquinoloner, inkluderer:

* Anfald af porfyri hos patienter, der allerede har porfyri.

\*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 såsom 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 indberettet om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder tilfælde med dødelig udgang), og om regurgitation/inkompetens af en eller flere af hjerteklapperne hos patienter, der får fluoroquinoloner (se pkt. 4.4).

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, symptomer fra centralnervesystemet, f.eks. konfusion, svimmelhed, nedsat bevidsthed og krampeanfald, forlængelse af QT-intervallet.

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

Ved overdosering bør symptomatisk behandling iværksættes. EKG-monitorering bør foretages på grund af risikoen for forlængelse af QT-intervallet.

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

*Virkningsmekanisme*

Som et antibakterielt middel med fluoroquinolon 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.

Breakpoints for følsomhedstest

MIC (mindste hæmmende koncentration) fortolkningskriterier for følsomhedstest er blevet fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for levofloxacin og kan ses her:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>"

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#*Coagulase negative *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* (MRSA) vil højst sandsynligt udvise

co-resistens 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 bronkieslimhinde, epitelvæske, alveolære makrofager, lungevæv, hud (blistervæske), prostatavæv og urin. Levofloxacin har 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 stabil 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 i kroppen 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 patientgrupper

*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 [t] | 35 | 27 | 9 |

*Ældre*

Der er ingen signifikant forskel på levofloxacins 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 genotoksicitet 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**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid(til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

(Na+ koncentration: 154 mmol/l).

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med heparin eller alkaliske opløsninger (f.eks. natriumbikarbonat).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Opbevaringstid efter at have fjernet af yderposen eller kartonen

Skal bruges med det samme efter at have taget flaskerne ud af posen eller kartonen.

Der er ikke behov for fortynding inden indgivelse.

Produktets kemiske og fysiske stabilitet efter fortynding er påvist i 2 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusionsvæsken (opløsning) anvendes straks efter åbning. Hvis den ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted i kontrollerede og validerede forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Indpakket flaske

Opbevar flasken i yderposen for at beskytte den mod lys. Skal bruges med det samme efter at have taget den ud af posen (se pkt. 6.3).

Flaske uden indpakning

Flasker uden indpakning skal opbevares i kartonen for at beskytte mod lys. Skal bruges med det samme efter at have taget den ud af kartonen (se pkt. 6.3).

Intet behov for beskyttelse mod lys under infusionen.

Inspicer opløsningen visuelt før brug. Kun en klar opløsning uden partikler må bruges.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Indpakket flaske

100 ml flaske, der er fremstillet af polypropylenplast med en hætte støbt i plast, en (type II) gummipakning og en trækring, eller en hætte med dobbeltporte, som indeholder en indvendig gummipakning (type II) og to udvendige trækringe.

*Hver flaske ligger i en metalholdig plastpose.*

Pakningsstørrelser: 10 flasker.

Flaske uden indpakning

100 ml flaske, der er fremstillet af polypropylenplast med en hætte støbt i plast, en (type II) gummipakning og en trækring, eller en hætte med dobbeltporte, som indeholder en indvendig gummipakning (type II) og to udvendige trækringe.

*Flasken leveres i en karton.*

Pakningsstørrelser: 1 og 10 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Levofloxacin "Noridem" skal bruges med det samme, så snart gummiproppen er perforeret for at forhindre bakteriel kontamination. Det er ikke nødvendigt at beskytte produktet mod lys under infusionen.

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

Kun til engangsbrug.

Blanding med andre infusionsvæsker (opløsning)

Levofloxacin "Noridem" er kompatibel med følgende infusionsvæsker (opløsning), når den fortyndes i en række koncentrationer (0,5-4 mg/ml):

* 0,9 % (9 mg/ml) natriumchloridopløsning.
* 5 % (50 mg/ml) dextrose-injektion.
* 2,5 % (25 mg/ml) dextrose i Ringer-opløsning.

Kombinationsopløsninger til parenteral ernæring (aminosyrer, kulhydrater, elektrolytter).

Levofloxacin "Noridem" kan gives alene eller sammen med en af de ovennævnte infusioner.

Se oplysninger om uforligeligheder i pkt. 6.2.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Limited

Evagorou & Makariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

72850

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. maj 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-