

Levofloxacin Krka

M R F

KRKA

Filmdragerad tablett 250 mg

(Rosa, avlång, bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra och dimensionerna 13,7 mm x 6,7 mm och tjocklek 3,8 mm.)

Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner

Aktiv substans:

Levofloxacin (vattenfri)

ATC-kod:

J01MA12

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Levofloxacin Krka filmdragerad tablett 250 mg och 500 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-30.

Indikationer

Levofloxacin Krka är avsett vid behandling av vuxna vid följande infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik):

- Akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Kronisk bakteriell prostatit
- Inhalationsantrax: postexpositionsprofylax och kurativ behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Vid nedanstående indikationer ska Levofloxacin Krka endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

- Akut bakteriell sinuit

- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit
- Samhällsförvärd pneumoni
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.
- Okomplicerad cystit (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Levofloxacin Krka 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.

Kontraindikationer

Levofloxacin tabletter ska inte användas:

- hos patienter överkänsliga mot levofloxacin, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- hos patienter med epilepsi
- hos patienter med sensjukdom i anamnesen i samband med fluorokinolontillförsel
- hos barn eller växande ungdomar
- under graviditet
- hos ammande kvinnor

Dosering

Levofloxacin Krka tabletter tas en eller två gånger dagligen. Doseringen beror på typ och svårighetsgrad av infektionen och känslighet hos den förmodat orsakande patogenen.

Levofloxacin Krka 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:

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

Indikation	Dagsdos (efter svårighetsgrad)	Behandlingslängd (efter svårighetsgrad)
Akut bakteriell sinuit	500 mg en gång dagligen	10 - 14 dagar
Akut exacerbation av bakteriell kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit	500 mg en gång dagligen	7 - 10 dagar
Samhällsförvärd pneumoni	500 mg en eller två gånger dagligen	7 - 14 dagar
Akut pyelonefrit	500 mg en gång dagligen	7-10 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg en gång dagligen	7 - 14 dagar
Okomplicerad cystit	250 mg en gång dagligen	3 dagar
Kronisk bakteriell prostatit	500 mg en gång dagligen	28 dagar
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	500 mg en eller två gånger dagligen	7 - 14 dagar

Inhalationsantrax	500 mg en gång dagligen	8 veckor
-------------------	-------------------------	----------

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min)

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändig till äldre, annat än den som krävs vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet Seninflammation och senruptur och QT-förlängning).

Pediatrisk population

Levofloxacin är kontraindicerat hos barn och växande ungdomar (se avsnitt Kontraindikationer).

Administreringssätt

Levofloxacin Krka-tabletter ska sväljas hela, utan att krossas, med tillräcklig mängd vätska. För att anpassa dosen kan de delas vid brytskåran. Tabletterna kan tas i samband med måltider eller mellan måltiderna. Levofloxacin Krka ska tas minst 2 timmar före eller 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 Interaktioner).

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 Biverkningar). Behandling av dessa patienter med levofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt Kontraindikationer).

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 sinuit 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.

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, hos patienter som får dagliga doser på 1000 mg och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

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.

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 Biverkningar).

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 Takayasus arterit, jättecellsartrit, 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 plötslig buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådas att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

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

***Clostridium difficile*-associerad diarré**

Diarré, särskilt om den är svår, ihållande och/eller blodig, under eller efter behandling med levofloxacin (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan vara symptom på *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD). CDAD kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande, av vilken allvarligaste formen är pseudomembranös kolit (se avsnitt Biverkningar). 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 Kontraindikationer). 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 Interaktioner). Vid krampanfall (se avsnitt Biverkningar) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas.

Patienter med G-6-fosfatdehydrogenas-brist

Patienter med latent eller konstaterad brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas kan ha benägenhet för hemolytiska reaktioner, när 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, ska dosen av Levofloxacin Krka justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering).

Överkänslighetsreaktioner

Levofloxacin kan orsaka allvarliga, potentiellt dödliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem och anafylaktisk chock), ibland efter den första dosen (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska omedelbart avbryta behandlingen och kontakta sin läkare eller akutläkare, som kommer att initiera lämpliga nödgärder.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolis (också känt som Lyells syndrom), Stevens Johnsons syndrom och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt Biverkningar). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symptom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symptom 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 nekrolis eller DRESS under användning med levofloxacin ska behandling med levofloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Dysglykemi

Som med alla kinoloner har störningar i blodsocker rapporterats, både hypoglykemi och hyperglykemi inträffar oftare hos äldre, vanligen hos diabetiker som får samtidig behandling med perorala antidiabetesmedel (t.ex. glibenklamid) eller med insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Hos diabetiker rekommenderas noggrann övervakning av blodglukos (se avsnitt Biverkningar). Behandlingen med levofloxacin bör avbrytas omedelbart om en patient rapporterar störningar i blodsocker och annan icke-kinolon antibiotika bör övervägas.

Förebyggande av fotosensibilisering

Fotosensibilisering har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt Biverkningar). 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 som behandlas med vitamin K-antagonister

På grund av en eventuell ökning av protrombintiden (INR) och/eller blödning hos patienter som behandlas med levofloxacin kombinerat med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin), bör upprepade koagulationstester utföras när dessa läkemedel ges samtidigt (se avsnitt Interaktioner).

Psykotiska reaktioner

Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som får kinoloner, inklusive levofloxacin. I mycket sällsynta fall har dessa utvecklats till självmordstankar och självskadebeteende, ibland efter endast en dos av levofloxacin (se avsnitt Biverkningar). I händelse av att patienten utvecklar sådana reaktioner bör behandlingen med levofloxacin omedelbart avbrytas vid första tecken eller symtom på dessa reaktioner och patienterna bör rådaskas att kontakta läkare för rådgivning. Annan icke-kinolon antibiotika bör övervägas och lämpliga åtgärder sättas in. Försiktighet rekommenderas om levofloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med anamnes på psykiatrisk sjukdom.

QT-förlängning

Försiktighet bör iakttas när fluorokinoloner, inklusive levofloxacin används hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet som till exempel: medfött långt QT-syndrom samtidig användning av läkemedel som är kända för att 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 iakttas under användning av fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, för dessa populationer. (Se avsnitten Dosering 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 hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner, inklusive levofloxacin. 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 Biverkningar).

Lever och gallvägar

Fall av levernekros och dödlig leversvikt har rapporterats med levofloxacin, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar t.ex. sepsis (se avsnitt Biverkningar). Patienter bör uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symtom på leversjukdom utvecklas som anorexi, gulsot, mörk urin, pruritus eller ömmande 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 Trafik och Biverkningar).

Superinfektion

Användning av levofloxacin, i synnerhet under längre tid, kan resultera i överväxt av icke-känsliga organism er. 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.

Akut pankreatit

Akut pankreatit kan förekomma hos patienter som tar levofloxacin. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Patienter som upplever illamående, allmän sjukdomskänsla, obehag i buken, akut buksmärta eller kräkningar ska ha en omedelbar medicinsk utvärdering. Om akut pankreatit misstänks, ska behandlingen med levofloxacin avbrytas; om det bekräftas, ska behandlingen med levofloxacin inte återupptas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare anamnes på pankreatit (se avsnitt Biverkningar).

Detta läkemedel innehåller färgämnet para-orange (E110), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

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-tabletter. Samtidigt intag av fluorokinolon med multivitaminer 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-tabletter (se avsnitt Dosering). Kalciumsalter har minimal påverkan på den orala absorptionen av levofloxacin.

Sukralfat

Biotillgängligheten av levofloxacin-tabletter är signifikant minskad vid samtidigt intag av sukralfat. Om patienten får både sukralfat och levofloxacin, bör sukralfat ges 2 timmar efter intag av levofloxacin-tablett (se avsnitt Dosering).

Teofyllin, fenbufen eller liknande icke-steroida antiinflammatoriska medel

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

Koncentrationen av levofloxacin var 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 ska iakttas när levofloxacin ges samtidigt med läkemedel som påverkar den tubulära renala sekretionen såsom probenecid och cimetidin, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Övrig relevant information

Kliniska farmakologiska studier har visat att levofloxacins farmakokinetik inte påverkades i någon kliniskt relevant utsträckning, när levofloxacin administrerades tillsammans med följande läkemedel: kalciumkarbonat, digoxin, glibenklamid, ranitidin.

Levofloxacins effekt på andra läkemedel

Ciklosporin

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

Vitamin K-antagonister

Ökad protrombintid (INR) och/eller blödning, som kan vara allvarlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin). Koagulationstester bör därför följas hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

I likhet med andra fluorokinoloner bör levofloxacin 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 Varningar och försiktighet QT-förlängning).

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.

Andra former av interaktioner

Föda

Ingen kliniskt relevant interaktion med föda har påvisats. Därför kan levofloxacin-tabletter administreras oberoende av födointag.

Graviditet

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 Prekliniska uppgifter). I avsaknad av humandata och då experimentella data antyder en risk för att fluorokinoloner kan skada viktbar brosk hos växande organismer, får levofloxacin inte ges till gravida kvinnor (se avsnitten Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

Amning

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

Fertilitet

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor.

Trafik

Levofloxacin har liten eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (t.ex. yrsel/vertigo, sömnhet, synstörningar) kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. Detta bör beaktas i situationer då denna förmåga är av särskild betydelse (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner).

Biverkningar

Nedanstående information baseras på data från kliniska studier på mer än 8300 patienter och på omfattande erfarenhet efter godkännande för försäljning.

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infektioner		Svampinfektioner inklusive candida-infektion Resistens mot patogener		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni Eosinofili	Trombocytopeni Neutropeni	Pancytopeni Agranulocytos Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslighet (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Anafylaktisk chock ^a Anafylaktoid chock ^a (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Endokrina systemet			Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	Hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes, hypoglykemisk koma (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Hyperglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Psykiska störningar*	Sömnlöshet	Ångest Förvirringstillstånd Ängslan	Psykotiska reaktioner (med t.ex. hallucinationer, paranoia) Depression Agitation Onormala drömmar Mardrömmar Delirium	Psykotiska reaktioner med självskadande beteende inklusive självmordstankar eller självmordsförsök (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Sömnighet Tremor Smakstörning	Konvulsion (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet) Parestesi Minnesnedsättning	Perifer sensorisk neuropati (se avsnitt Varningar och försiktighet) Perifer sensomotorisk neuropati (se avsnitt Varningar och försiktighet) Luktstörning inklusive avsaknad av luktsinne Dyskinesi

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				Extrapiramidal störning Förlorad smakförmåelse Synkope Benign intrakraniell hypertension
Ögon*			Synstörningar såsom dimesyn (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Övergående synnedsättning (se avsnitt Varningar och försiktighet), uv eit
Öron och balansorgan*		Vertigo	Tinnitus	Hörselnedsättning Hörselskada
Hjärtat**			Takykardi Palpitation	Ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd Ventrikulär arytm och t orsade de pointes (h är främst rapporterats hos patienter med riskfaktorer för QT-fö rlängning), EKG QT-f örlängning (se avsnitt Varningar och försiktighet och Överdoserings)
Blodkärl**			Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och media stinum		Dyspné		Bronkospasm Allergisk pneumonit
Magtarm-kanalen	Diarré Kräkning Illamående	Buksmärta Dyspepsi Flatulens Förstoppning		Blodig diarré vilket i mycket sällsynta fall kan indikera enterok olit inklusive pseudomembranös k olit (se avsnitt Varningar och försiktighet)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				Pankreatit (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Lever och gallvägar	Leverenzymstegring (ALAT/ASAT, alkaliska fosfataser, GGT)	Blodbilirubin-ökning		Gulsot och allvarlig leverskada inklusive fall med dödlig akut leverersvikt, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (se avsnitt Varningar och försiktighet) Hepatit
Hud och subkutan vävnad ^b		Utslag Klåda Urtikaria Hyperhidros	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt Varningar och försiktighet) Fixt läkemedels-utslag	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnson syndrom Erythema multiforme Fotosensitivitetsreaktion (se avsnitt Varningar och försiktighet) Leukocytoklastisk vasculit Stomatit
Muskulo-skeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Sensjukdomar (se avsnitten Kontraindikationer och Varningar och försiktighet) inklusive tendinit (t.ex. akillessena) Muskelsvaghet som kan vara av särskild betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Rabdomyolys Senruptur (t.ex. akillessena) (se avsnitten Kontraindikationer och Varningar och försiktighet) Ligamentruptur Muskelruptur Artrit
Njurar och urinvägar		Serumkreatininökning	Akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Asteni	Feber	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
administreringsställe t*				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 Varningar och försiktighet).

** 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 Varningar och försiktighet).

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

- porfyriattacker hos patienter med porfyri

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

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

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

Behandling

Vid överdosering ska symtomatisk behandling ges. EKG övervakning ska ske pga. möjligheten av förlängning av QT- intervallet. Antacida kan användas för att skydda magslemhinnan.

Hemodialys, inklusive peritonealdialys och CAPD är inte effektiv att avlägsna levofloxacin från kroppen. Ingen specifik antidot finns.

Farmakodynamik

Levofloxacin är ett syntetiskt antibakteriellt medel tillhörande klassen fluorokinoloner och är S (-) enantiomeren av aktiva 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 förvärfvas genom en stegvis process med mutationer vid målstället både hos typ II topoisomeras, DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra resistensmekanismer, som svår genomträngliga 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 som är känsliga vid ökad exponering och organismer som är 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</i> spp.	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa stafylokocker	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤4 mg/l	>4 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,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, urinae</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Farmakokinetik-farmakodynamik brytpunkter (ej artrelaterade)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

- | |
|---|
| 1: endast okomplicerade urinvägsinfektioner
2: Känslighet kan härledas från känslighet för ciprofloxacin |
|---|

Förekomsten av resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information avseende resistens är önskvärd, särskilt 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.

<u>Vanligen känsliga arter</u>

<u>Aeroba grampositiva bakterier</u>

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

<u>Aeroba gramnegativa bakterier</u>

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

<u>Anaeroba bakterier</u>

<i>Peptostreptococcus</i>

<u>Övriga</u>

<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

<u>Arter för vilka förvärvad resistens kan orsaka problem</u>
--

<u>Aeroba grampositiva bakterier</u>

<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-resistant [#] Coagulase negative <i>Staphylococcus spp</i>

<u>Aeroba gramnegativa bakterier</u>

<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaeroba bakterier

Bacteroides fragilis

Ärftligt resistent stammar

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecium

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

Farmakokinetik

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 dosen och utsöndras i urinen. Levofloxacin är stereokemiskt stabilt och genomgår ej kiral inversion.

Eliminering

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 kroppsclearence efter en enstaka dos av 500 mg var 175 +/-29,2 ml/min. Det finns inga väsentliga skillnader avseende levofloxacins farmakokinetik efter en intravenös eller en peroral dos, vilket tyder på att den perorala och den intravenösa administreringsvägen är utbytbar.

Linjäritet

Levofloxacin's farmakokinetik är linjär i intervallet 50 till 1000 mg.
Särskilda patientgrupper

Patienter med njurinsufficiens

Levofloxacin's farmakokinetik påverkas av nedsatt njurfunktion. Med nedsatt njurfunktion är den renala eliminationen och clearance minskade och halveringstiden för eliminationen är ökad, som visas i nedanstående tabell:

Farmakokinetik vid njurinsufficiens efter en enstaka oral dos av 500 mg

Cl _{cr} [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [tim]	35	27	9

Äldre personer

Det föreligger inga signifikanta skillnader i levofloxacin's farmakokinetik mellan unga och äldre personer, förutom de som är associerade med skillnader i kreatininclearance.

Könsskillnader

Separata analyser för manliga och kvinnliga patienter visade små till marginella könsskillnader i farmakokinetiken för levofloxacin. Det finns inga belägg för att dessa könsskillnader har någon klinisk betydelse.

Prekliniska uppgifter

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 försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor och den enda effekten på fetus var fördröjd mognad, som ett resultat av maternell toxicitet.

Levofloxacin inducerade ej genmutationer hos bakterieceller eller däggdjursceller, men gav upphov till kromosomavvikelser *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 gentoxisk potential.

Studier på mus visade att levofloxacin har fototoxisk aktivitet endast vid mycket höga doser. Levofloxacin visade ingen gentoxisk potential i ett fotomutagenicitetstest och minskade tumörutvecklingen i en fotokarcinogenicitetsstudie.

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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:

	250 mg filmdragerade tabletter	500 mg filmdragerade tabletter
Para-orange (E110)	0,02 mg (mg/tablett)	0,038 mg (mg/tablett)

Förteckning över hjälpämnena

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Krospovidon (typ A)
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol 4000
Indigokarmin (E132)
Para-orange (E110)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172) (*endast för 500 mg*)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för levofloxacin (vattenfri) är framtagen av företaget Sanofi AB för Tavanic®

Miljörisk: Användning av levofloxacin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att levofloxacin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Levofloxacin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0032 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 23.5788 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (Ref I)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of levofloxacin is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit of 0.01 µg/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae, *Pseudokircheriella subcapitata*:

Acute toxicity:

EC₅₀ 72 h (growth inhibition): 7 400 µg/L

Protocol: FDA 4.01

(Ref II)

Cyanobacteria, *Anabaena flos-aquae*

Acute toxicity:

EC₅₀ 72 h (growth rate): 308 µg/L

EC₁₀ 72 h (growth rate): 44 µg/L

NOEC 72 h (growth rate): 25.5 µg/L

Protocol: OCDE Test Guideline 201

(Ref VIII)

Water flea, *Daphnia magna* :

Acute toxicity:

NOEC 48 h (survival): > 45 500 µg/L

EC₅₀ 48 h (survival): > 100 000 µg/L

Protocol: OCDE Test Guideline 202

(Ref IX)

Fathead minnow, *Pimephales promelas*:

Acute toxicity:

NOEC 7 d (larval survival and growth): > 10 000 µg/L

EC₅₀ (not determined): < 8% mortality up to 10 mg/L.

Protocol: US EPA (Ref III)

(Ref II)

Zebrafish, *Danio rerio*

Acute toxicity: LC50 96 h (survival): > 100 mg/L

NOEC 96 h (survival): 9.4 mg/L

Protocol : OCDE Test Guideline 236

Ref (X)

Microorganisms:

Acute toxicity:

Adverse effect on activated sludge microorganisms (growth inhibition)

IC₅₀ 20 h: 1 000 µg/L

Protocol: OECD 209

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 4.4 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest EC₁₀ 44/10, where 10 is the assessment factor used.

Following the EMA guideline, the EC₁₀ has been used despite the absence of chronic data for daphnia and fish since there is a presence of an antibacterial substance. Cyanobacteria, *Anabaena flos-aquae* and an assessment factor of 10 has been used for this calculation since it is known to be the most sensitive species when it comes to antibacterial substances.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0032/4.4 = 0.00073

PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "*use of levofloxacin has been considered to result in insignificant environmental risk*".

Degradation

Biotic degradation

No data available, which justifies for the degradation phrase: "*the potential for persistence of levofloxacin cannot be excluded, due to lack of data*".

Abiotic degradation

The substance is light sensitive. The photo-degradation half-life is estimated at 4-5 days (Ref V).

Bioaccumulation

The substance has low bioaccumulation potential, as indicated by a calculated log K_{ow} value of - 0.39. (Hansch and Leo method; Ref VI)

Excretion

Levofloxacin is mainly eliminated through urinary excretion (more than 85 % of the administered dose). The substance is eliminated slightly metabolized. The main metabolites, desmethylevofloxacin and the N-oxide, account for less than 5 % of the dose excreted and are pharmacologically inactive. (Ref VII)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- II. Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ: Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2005, 24, 423-430.
- III. U.S. Environmental Protection Agency. 1994. Short-term methods for estimating the chronic toxicity of effluents and receiving waters to freshwater organisms, 3rd ed. EPA/600/4-91/002. Office of Research and Development, Cincinnati, OH.
- IV. Kümmerer K., Alexy R., Hüttig J. and Schöll A.: Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria, *Water Research*, 2004, 38, 2111-2116.
- V. Lam MW, Cora JY, Brain RA, Johnson DJ, Hanson MA, Wilson CJ, Richards SM, Solomon KR, Mabury SA: Aquatic persistence of eight pharmaceuticals in a microcosm study. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2004, 23, 1431-1440.
- VI. Hansch, C., Leo, A., D. Hoekman. Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society., 1995, p. 156.
- VII. Vidal, 2013, Vidal Product Monograph - Tavanic® 500 mg.

- VIII. Sanofi, Internal report, Levofloxacin: Toxicity to *Anabaena flos-aquae* in an algal growth inhibition test, OECD 201. Study #140041218, November 2019.
- IX. Sanofi, Internal report, Levofloxacin : Acute Toxicity to *Daphnia magna* in a static 48-hour immobilization test, OECD 202. Study #140041220, November 2019.
- X. Sanofi, Internal report, Levofloxacin : Acute Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos in a 96-hour static Test, OECD 236. Study #140041238, November 2019.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

250 mg filmdragerade tabletter är rosa, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra och dimensionerna 13,7 mm x 6,7 mm och tjocklek 3,8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

500 mg filmdragerade tabletter är orangea, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra och dimensionerna 19,3 mm x 7,8 mm och tjocklek 5,0 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 250 mg Rosa, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra och dimensionerna 13,7 mm x 6,7 mm och tjocklek 3,8 mm.

5 tablett(er) blister, 98:23, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Filmdragerad tablett 500 mg Orangea, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra och dimensionerna 19,3 mm x 7,8 mm och tjocklek 5,0 mm.

5 tablett(er) blister, 138:26, F, Övriga förskrivare: tandläkare

7 tablett(er) blister, 141:05, F, Övriga förskrivare: tandläkare

10 tablett(er) blister, 161:75, F, Övriga förskrivare: tandläkare