

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavanic 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tavanic 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Tavanic 250 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

Yksi Tavanic 500 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaalea kellertävänvalkoinen tai punertavanvalkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tavanic-tabletit on tarkoitettu aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- akuutti pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4)
- krooninen bakteeriprostatiitti
- inhalaatiopernarutto: altistuksen jälkeinen estohoito ja parantava hoito (ks. kohta 4.4).

Tavanic-valmistetta voidaan käyttää seuraavien infektioiden hoitoon vain, jos näiden infektioiden aloitushoitoon yleisesti suositeltavien muiden bakteerilääkkeiden käyttöä pidetään epäasianmukaisena:

- akuutti bakteerisinuiitti
- keuhkohtaumataudin akuutit pahenemisvaiheet, mukaan lukien bronkiitti
- avohoitokeuhkokuume
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- komplisoitumaton kystiitti (ks. kohta 4.4).

Tavanic tabletteja voidaan käyttää myös hoidon loppuunsaattamiseen potilaille, joiden tila on kohentunut aluksi laskimoon annetun levofloksasiinihoidon aikana.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tavanic-tabletit otetaan kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annostus riippuu infektion tyypistä ja vaikeusasteesta ja oletetun taudinaiheuttajan herkkydestä.

Tavanic-tabletteja voidaan käyttää myös hoidon loppuunsaattamiseen potilaille, joiden tila on kohentunut aluksi laskimoon annetun levofloksasiinihoidon aikana. Parenteraaliset ja peroraaliset valmisteet ovat bioekvivalentteja, joten annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostus

Tavanic-tablettien käytöstä voidaan antaa seuraavat annossuosituksset:

Annostus potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min)

Käyttöaihe	Vuorokausiannostus <i>(vaikeusasteen mukaan)</i>	Hoidon kesto <i>(vaikeusasteen mukaan)</i>
Akuutti bakteerisinuiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	10–14 vuorokautta
Kroonisen bronkiitin akuutit bakteeriperäiset pahenemisivaiheet	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vuorokautta
Avohoitokeuhkokuume	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vuorokautta
Pyelonefriitti	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vuorokautta
Komplisoitumaton kystiitti	250 mg kerran vuorokaudessa	3 vuorokautta
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg kerran vuorokaudessa	7–14 vuorokautta
Krooninen bakteeriprostatiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	28 vuorokautta
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vuorokautta
Inhalaatiopernarutto	500 mg kerran vuorokaudessa	8 viikkoa

Eritvisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min)

	Annostus		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Kreatiniinipuhdistuma	<i>aloitusannos:</i> 250 mg	<i>aloitusannos:</i> 500 mg	<i>aloitusannos:</i> 500 mg
50–20 ml/min	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 250 mg/24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 250 mg/12 h
19–10 ml/min	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/48 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/12 h
< 10 ml/min (myös hemodialyysi- ja CAPD-hoitoa saavat potilaat) ¹	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/48 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/24 h	<i>tämän jälkeen:</i> 125 mg/24 h

¹ Hemodialyysin tai CAPD-dialyysin jälkeen ei tarvitse antaa ylimääräistä annosta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, sillä levofloksasiini ei metaboloitu maksassa oleellisessa määrin, vaan eliminoituu lähinnä munuaisten kautta.

lääkkäät potilaat

lääkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, ellei munuaistoiminta sitä vaadi (ks. kohta 4.4, ”Tendiniitti ja jännerepeämä” ja ”QT-ajan piteneminen”).

Pediatriset potilaat

Tavanic-valmisteen käyttö on vasta-aiheista lasten ja kasvavien nuorten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Tavanic-tabletit niellään murskaamatta riittävän nestemäärän kera. Ne voidaan puolittaa jakourteen avulla annoksen sovittamiseksi. Tabletit voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niiden välillä. Tavanic-tabletit on otettava viimeistään kaksi tuntia ennen rautasuoloja, sinkkisuoloja, magnesiumia tai alumiinia sisältäviä antasideja, didanosia (*koskee vain didanosinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuraineita*) ja sukralfaattia tai aikaisintaan kaksi tuntia niiden jälkeen, sillä levofloksasiinin imeytyminen saattaa heikentyä (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Levofloksasiinia eivät saa käyttää:

- potilaat, jotka ovat yliherkkiä levofloksasiinille, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- epileptikot
- potilaat, joilla on anamneesissa flurokinolonihoitoon liittyviä jännevaivoja
- lapset eivätkä kasvavat nuoret
- raskaana olevat
- imettävät naiset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levofloksasiinin käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on aiemmin ilmennyt vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältäviä valmisteita käytettäessä (ks. kohta 4.8). Levofloksasiinihoidon saa aloittaa tällaisille potilaille vain siinä tapauksessa, että käytettävissä ei ole vaihtoehtoisia hoitoja, ja vain hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

Resistenssiriski

Metisilliinille resistentit *S. aureus* -mikrobit ovat hyvin todennäköisesti resistenttejä myös fluorokinoloneille kuten levofloksasiinille. Näin ollen levofloksasiinia ei suositella käytettäväksi vahvistetun tai epäillyn MRSA-infektion hoitoon, ellei mikrobin levofloksasiiniherkkyyttä ole vahvistettu laboratoriokokein (ja ellei MRSA-infektioiden hoitoon yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetä epäasianmukaisena).

Levofloksasiinia voidaan käyttää akuutin bakteerisinuiitin ja kroonisen bronkiitin akuutin pahenemisvaiheen hoidossa, jos infektiot on todettu asianmukaisesti.

Yleisimpien virtsatieinfektioita aiheuttavien *E. coli* -mikrobien fluorokinoloniresistenssi vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkettä määrättäessä on otettava huomioon *E. coli* -mikrobien paikallinen fluorokinoloniresistenssitilanne.

Inhalaatiopernarutto: Käyttö ihmisillä perustuu *Bacillus anthracis* -mikrobien herkkyyttä koskeviin *in vitro* -tietoihin, eläinkoetuloksiin ja rajallisiin ihmisiä koskeviin tietoihin. Hoitavan lääkärin on otettava huomioon pernaruton hoitoa koskevat kansalliset ja/tai kansainväliset konsensuslausumat.

Lääkkeen aiheuttamat pitkäkestoiset, invalidisoivat ja mahdollisesti korjautumattomat vakavat haittavaikutukset

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu potilaiden iästä ja olemassa olevista riskitekijöistä riippumatta hyvin harvinaisina tapauksina pitkäkestoisia (kuukausia tai vuosia jatkuneita) invalidisoivia ja mahdollisesti korjautumattomia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat elimistön eri järjestelmiin ja joskus moniin järjestelmiin (tuki- ja liikuntaelimiin, hermostoon, psykiatriisiin järjestelmiin tai aisteihin). Levofloksasiinin käyttö on keskeytettävä välittömästi minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa, ja potilasta on kehoitettava kysymään neuvua lääkkeen määränneeltä lääkäriltä.

Tendiniitti ja jännerepeämä

Tendiniittiä ja jännerepeämiä (erityisesti mutta ei pelkästään akillesjänteen repeämiä), joskus molemminpuolisia, voi ilmaantua jo 48 tunnin kuluessa kinoloni- tai fluorokinolonihoidon aloittamisesta. Niitä on ilmoitettu ilmaantuneen myös jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Tendiniitin ja jännerepeämän riski on tavallista suurempi iäkkäämmillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, 1 000 mg:n vuorokausiannoksia käyttävillä potilailla ja samanaikaisesti kortikosteroideja käyttävillä potilailla. Sen vuoksi samanaikaista kortikosteroidien käyttöä on vältettävä. Levofloksasiinihoito on keskeytettävä tendiniitin ensimmäisen oireen (esim. kivuliaan turvotuksen tai tulehduksen) ilmaantuessa, ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Kyseistä raajaa (raajoja) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatiolla). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos potilaalla ilmenee merkkejä tendinopatiasta.

Clostridium difficile -tauti

Levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen (myös useita viikkoja hoidon jälkeen) esiintyvä ripuli voi olla *Clostridium difficile* -taudin (CDAD) oire, etenkin, jos ripuli on vaikeaa, pitkäaikaista ja/tai veristä. *C. difficile* -taudin vaikeusaste voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan. Vaikein muoto on pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.8). Tästä syystä kyseisen taudin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalle kehittyy vakava ripuli levofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos *C. difficile* -tautia epäillään tai se todetaan, levofloksasiinin käyttö on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava viipymättä. Antiperistaltiset lääkkeet ovat tässä kliinisessä tilanteessa vasta-aiheisia.

Potilaat, joilla kouristuskohtauksien riski on suurentunut

Kinolonit voivat alentaa kouristuskynnystä ja laukaista kouristuskohtauksia. Levofloksasiini on vasta-aiheinen, jos potilaalla on anamneesissa epilepsiaa (ks. kohta 4.3). Kuten muidenkin kinolonien kohdalla, levofloksasiinin käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta, jos kouristuskohtauksien riski on suurentunut tai potilas käyttää samanaikaisesti kouristuskynnystä alentavaa lääkeainetta kuten teofylliiniä (ks. kohta 4.5). Jos potilas saa kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8), levofloksasiinihoito on lopetettava.

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Jos potilaalla on latentti tai manifesti glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasitoiminnan poikkeavuus, alttiut hemolyyttisille reaktioille voi olla tavallista suurempi kinoloniantibioottihoidon aikana. Jos siis levofloksasiinia on käytettävä näillä potilailla, heitä on seurattava hemolyyysin varalta.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Levofloksasiini erittyy lähinnä munuaisteitse, joten Tavanic-annosta on muutettava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyyshäiriöt

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia yliherkkyyshäiriöitä (esim. angioedeema tai anafylaktinen sokki), joskus jo aloitusannoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällöin potilaan on lopetettava hoito välittömästi ja otettava yhteyttä lääkäriin tai päivystykseen, jotta asianmukaiset päivystysluonteiset toimenpiteet voidaan aloittaa.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Levofloksasiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita (SCAR), kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN eli Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja

yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava valmisteen määräämisen yhteydessä vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Jos potilaalle on kehittynyt levofloksasiinin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten SJS, TEN tai DRESS, levofloksasiinihoitoa ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

Verensokeritasapainon häiriöt

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, verensokeritasapainon häiriöitä (sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa) on ilmoitettu. Yleensä kyseessä on ollut iäkäs, diabetespotilas, joka on käyttänyt samanaikaisesti jotakin tablettimuotoista diabeteslääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Myös hypoglykemistä koomaa on ilmoitettu. Diabetespotilaiden veren glukoosipitoisuuksien huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla todetaan verensokeritasapainon häiriöitä, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

Valolle herkistymisen ehkäisy

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu valolle herkistymistä (ks. kohta 4.8). Sen ehkäisemiseksi on suositeltavaa välttää tarpeetonta altistusta voimakkaalle auringonvalolle tai keinotekoiselle UV-säteilylle (esim. aurinkolamppu, solarium) hoidon aikana ja 48 tunnin ajan hoidon päätyttyä.

K-vitamiiniantagonistihoido

Jos potilas käyttää samanaikaisesti levofloksasiinia ja K-vitamiiniantagonistia kuten varfariinia, koagulaatioarvojen (PT/INR) suurenemista ja/tai verenvuotoja saattaa esiintyä. Koagulaatioarvoja on seurattava, jos näitä lääkevalmisteita käytetään yhtä aikaa (ks. kohta 4.5).

Psykoottiset reaktiot

Kinoloneja (mm. levofloksasiinia) käyttäneillä potilailla on ilmoitettu psykoottisia reaktioita. Hyvin harvinaisissa tapauksissa ne ovat edenneet itsemurha-ajatuksiksi ja itseä vaarantavaksi käyttäytymiseksi, joskus jo yhden levofloksasiiniannoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy kyseisiä reaktioita, levofloksasiinihoito on lopetettava välittömästi oireiden ilmennettyä ja potilasta tulisi opastaa olemaan yhteydessä hoitavaan lääkäriin. Vaihtoehtoista hoitoa on harkittava ja asianmukaiset toimenpiteet aloitettava. Varovaisuutta on noudatettava, jos levofloksasiinihoitoa annetaan psykoottiselle potilaalle tai jos potilaalla on anamneesissa psyyken sairauksia.

QT-ajan piteneminen

Fluorokinolonien kuten levofloksasiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla tiedetään olevan QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä, esim. jokin seuraavista:

- synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä
- samanaikaisesti käytössä tunnetusti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet)
- korjaamaton elektrolyyttitasapainon häiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- sydäntauti (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

Läkkäät potilaat ja naiset voivat olla herkempiä QT-aikaa pidentäville lääkkeille. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava fluorokinolonien kuten levofloksasiinin käytössä näille potilaille. (Ks. kohdat 4.2 *Läkkäät potilaat*, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu sensorisen tai sensomotorisen polyneuropatian tapauksia, jotka ovat aiheuttaneet parestesioita, hypesthesiaa, dysestesiaa tai heikkoutta.

Levofloksasiinihoitoa saavia potilaita on kehoitettava ennen hoidon jatkamista kertomaan lääkärille, jos heillä ilmenee neuropatian oireita, kuten kipua, polttavaa tunnetta, pistelyä, tunnottomuutta tai heikkoutta, jotta mahdollisesti korjautumatonta tilaa ei pääsisi kehittymään (ks. kohta 4.8).

Maksa ja sappi

Levofloksasiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu maksanekroosia ja jopa fataalia maksan vajaatoimintaa, lähinnä potilailla, joilla on vaikea perussairaus kuten sepsis (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heillä on maksasairauden oireita tai löydöksiä kuten ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan arkuutta.

Myasthenia graviksen paheneminen

Fluorokinolonit kuten levofloksasiini salpaavat hermo–lihasliitosta ja voivat pahentaa lihasheikkoutta myasthenia gravista sairastavilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen fluorokinolonien käyttöön myasthenia gravista sairastavilla potilailla on liittynyt vakavia haittavaikutuksia, kuten kuolemantapauksia ja ventilaatiotuen tarvetta. Levofloksasiinin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on anamneesissa myasthenia gravis.

Näköhäiriöt

Jos näkökyky heikkenee tai silmissä tuntuu muuta vaikutusta, on otettava välittömästi yhteys silmälääkäriin (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Superinfektiot

Levofloksasiinin käyttö etenkin pitkäaikaisesti voi aiheuttaa ei-herkkien mikrobien liikakasvua. Jos hoidon aikana kehittyä superinfektio, asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä.

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

Virtsan opiaattitestit saattavat tuottaa väärän positiivisen tuloksen, jos potilas saa levofloksasiinihoitoa. Opiaattitestin positiivinen tulos on ehkä varmistettava spesifisemmällä menetelmällä.

Levofloksasiini voi estää *Mycobacterium tuberculosis* -mikrobin kasvua ja tuottaa siten väärän negatiivisen tuloksen bakteriologisissa tuberkuloositutkimuksissa.

Aortan aneurysma ja dissekaatio

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen etenkin vanhemmilla ihmisillä.

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa aortan aneurysman tai dissekaation (esimerkiksi Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi).

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Tavaniciin

Rautasuolat, sinkkisuolat, magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, didanosiiini

Levofloksasiinin imeytyminen huononee merkittävästi, jos Tavanic-tabletteja otetaan yhdessä rautasuolojen, magnesiumia tai alumiinia sisältävien antasidien tai didanosiiinin kanssa (*koskee vain didanosiiinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuraineita*). Fluorokinolonien ja sinkkiä sisältävien monivitaminien samanaikainen käyttö vaikuttaa heikentävän suun kautta otettujen fluorokinolonien imeytymistä. On suositeltavaa välttää kaksi- tai kolmiarvoisia kationeja sisältävien valmisteiden kuten rautasuolojen, sinkkisuolojen, magnesiumia tai alumiinia sisältävien antasidien tai didanosiiinin (*koskee vain didanosiiinivalmisteita, joissa on alumiinia tai magnesiumia sisältäviä puskuraineita*) käyttöä 2 tunnin ajan ennen Tavanic-tablettien ottamista ja 2 tunnin ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Kalsiumsuoloilla on vain vähäinen vaikutus suun kautta otetun levofloksasiinin imeytymiseen.

Sukralfaatti

Tavanic-tablettien biologinen hyötyosuus pienenee merkittävästi, jos niitä otetaan yhdessä sukralfaatin kanssa. Jos potilaan on käytettävä sekä sukralfaattia että Tavanic-tabletteja, sukralfaatti on hyvä ottaa 2 tuntia Tavanicin jälkeen (ks. kohta 4.2).

Teofylliini, fenbufeeni tai muut NSAID-lääkkeet

Kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levofloksasiinin ja teofylliinin välillä. Kouristuskynnys saattaa kuitenkin madaltua huomattavasti, jos kinoloneja käytetään yhdessä teofylliinin, NSAID-lääkkeiden tai muiden kouristuskynnystä madaltavien aineiden kanssa. Kun levofloksasiinia käytettiin yhdessä fenbufeenin kanssa, levofloksasiinipitoisuudet olivat noin 13 % suuremmat kuin levofloksasiinia ainoana lääkkeenä käytettäessä.

Probenesidi ja simetidiini

Probenesidillä ja simetidiinillä on tilastollisesti merkitsevä vaikutus levofloksasiinin eliminaatioon. Simetidiini pienensi levofloksasiinin munuaispuhdistumaa 24 % ja probenesidi 34 %. Tämä johtuu siitä, että molemmat lääkkeet voivat estää levofloksasiinin erittymistä munuaistubulusten kautta. On kuitenkin todennäköistä, että nämä tutkimuksessa testatuilla annoksilla todetut tilastollisesti merkitsevät kinetiikan muutokset eivät ole kliinisesti relevantteja. Varovaisuutta on noudatettava, jos levofloksasiinia käytetään yhdessä munuaistubulusten kautta tapahtuvaan erittymiseen vaikuttavien lääkkeiden (esim. probenesidin tai simetidiinin) kanssa. Tämä koskee etenkin munuaisten vajaatoimintapotilaita.

Muuta oleellista tietoa

Kliinisen farmakologian tutkimukset osoittivat, että seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti oleellisessa määrin levofloksasiinin farmakokinetiikkaan: kalsiumkarbonaatti, digoksiini, glibenklamidi, ranitidiini.

Tavanicin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Siklosporiini

Siklosporiinin puoliintumisaika piteni 33 %, kun se otettiin samanaikaisesti levofloksasiinin kanssa.

K-vitamiiniantagonistit

Levofloksasiinia yhdessä K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariinin) kanssa käyttäneillä potilailla on ilmoitettu koagulaatioarvojen (PT/INR) suurenemista ja/tai verenvuotoa, joka voi olla vaikeaa. Näin ollen koagulaatioarvoja on seurattava, jos potilas saa K-vitamiiniantagonistihoitoa (ks. kohta 4.4).

Tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkeaineet

Levofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää lääkettä, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet) (ks. kohta 4.4, QT-ajan piteneminen).

Muuta oleellista tietoa

Levofloksasiini ei vaikuttanut teofylliiniin (CYP1A2:n testisubstraatti) farmakokinetiikkaan farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa. Tämä osoittaa, että levofloksasiini ei estä CYP1A2:n toimintaa.

Muuntyyppiset yhteisvaikutukset

Ruoka

Lääkkeellä ei ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa. Tavanic-tabletit voidaan siis ottaa joko aterian yhteydessä tai niiden välillä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Levofloksasiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Levofloksasiinia ei saa kuitenkaan antaa raskaana oleville, sillä ihmistä koskevia tietoja ei ole ja kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että fluorokinolonit voivat vaurioittaa kasvavan elimistön kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Tavanic on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana. Ei ole riittävästi tietoa levofloksasiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta muut fluorokinolonit erittyvät rintamaitoon. Levofloksasiinia ei saa antaa imettäville naisille, sillä ihmistä koskevia tietoja ei ole ja kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että fluorokinolonit voivat vaurioittaa kasvavan elimistön kantavia rustoja (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Levofloksasiini ei heikentänyt rotan hedelmällisyyttä eikä vaikuttanut sen lisääntymiseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin haittavaikutukset (esim. huimaus/kiertohuimaus, uneliaisuus, näköhäiriöt) saattavat heikentää reaktio- ja keskittymiskykyä ja aiheuttaa siten vaaraa tilanteissa, joissa näillä kyvyillä on suuri merkitys (esim. autolla ajaminen tai koneiden käyttö).

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat tiedot perustuvat yli 8 300 potilaan kliinisiin tutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeiseen laajaan kokemukseen.

Haittavaikutukset esitetään seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		Sieni-infektio, mm. Candida- infektio Patogeenien resistenssi		
Veri ja imukudos		Leukopenia Eosinofilia	Trombosytopenia Neutropenia	Pansytopenia Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia
Immuuni- järjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)	Anafylaktinen sokki ^a Anafylaktoidi sokki ^a (ks. kohta 4.4)
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukai- sen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruoka- haluttomuus	Hypoglykemia etenkin diabeetikoilla Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)	Hyperglykemia (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus	Ahdistuneisuus Sekavuus Hermostuneisuus	Psykoottiset reaktiot (joihin voi liittyä aistiharhoja ja vainoharhoja) Masennus Kiihtyneisyys Poikkeavat unet Painajaiset Delirium, Muistin heikkeneminen	Psykoottiset häiriöt, joihin liittyy itsensä vaarantamista, mm. itsemurha-ajatuksia tai -yrityksiä (ks. kohta 4.4)
Hermosto*	Päänsärky Huimaus	Uneliaisuus Vapina Makuaistin muutokset	Kouristuskohtaukset (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Parestesiat	Perifeerinen sensorinen neuropatia (ks. kohta 4.4) Perifeerinen sensomotorinen neuropatia (ks. kohta 4.4) Parosmia, myös anosmia Dyskinesia Ekstrapyramidaalihäiriö Ageusia Pyörtyminen Idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio
Silmät*			Näköhäiriöt kuten näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä näön menetys (ks. kohta 4.4) Uveiitti
Kuulo ja tasapainoelin*		Kiertohuimaus	Tinnitus	Kuulon heikkeneminen Kuulohäiriöt

Elinjärjestelmä	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Sydän			Takykardia, sydämentykytys	Kammiotakykardia, joka voi johtaa sydänpysähdykseen Kammioperäiset rytmihäiriöt ja kääntyvien kärkien takykardia (ilmoitettu lähinnä potilailla, joilla on QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä), QT-ajan pidentyminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto	<i>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkeuotoa:</i> Laskimotulehdus		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus		Bronkospasmi Allerginen pneumoniitti
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi	Vatsakipu Dyspepsia Ilmavaivat Ummetus		Verinen ripuli, joka voi hyvin harvinaisissa tapauksissa viitata enterokoliittiin kuten pseudomembranoottiseen koliittiin (ks. kohta 4.4) Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen (ALAT/ASAT, AFOS, GGT) suureneminen	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen		Ikterus ja vaikeat maksavauriot, myös fataali akuutti maksan vajaatoiminta, lähinnä potilailla, joilla oli vaikea perussairaus (ks. kohta 4.4) Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos ^b		Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Voimakas hikoilu	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4) Toistopunoittuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens–Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Valoyliherkkyysreaktio (ks. kohta 4.4) Leukosytoklastinen vaskuliitti Suutulehdus

Elinjärjestelmä	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelkipu Lihaskipu	Jännevaivat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) kuten tendiniitti (esim. akillesjännteessä) Lihasheikkous, jolla voi olla suuri merkitys myasthenia gravis -potilaille (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyysi Jännerepeämä (esim. akillesjännteessä) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Nivelsiteen repeämä Lihastrepeämä Niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Veren kreatiniini- pitoisuuden suureneminen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaalinefriitin vuoksi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	<i>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa:</i> Infuusiokoh- dan reaktiot (kipu, punoitus)	Voimattomuus	Kuume	Kipu (mm. selkä-, rinta- ja raajakipu)

^a Anafylaktisia ja anafylaktoideja reaktioita voi joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

^b Iho- ja limakalvoreaktioita voi joskus esiintyä jo ensimmäisen annoksen jälkeen.

Muita fluorokinolonihoidon yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia ovat

- porfyriakohtaukset porfyriapotilailla.

* Kinolonien ja fluorokinolonien käytön yhteydessä on joissakin tapauksissa ilmoitettu potilaiden olemassa olevista riskitekijöistä riippumatta hyvin harvinaisina tapauksina pitkäkestoisia (jopa kuukausia tai vuosia kestäneitä) invalidisoivia ja mahdollisesti korjautumattomia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat eri elinjärjestelmiin ja joskus moniin elinjärjestelmiin ja aisteihin (kuten tendiniittiä, jännerepeämiä, nivelkipua, raajakipua, kävelyhäiriöitä, neuropatioita, joihin liittyy parestesioita, masennusta, väsymystä, muistin heikentymistä, unihäiriöitä sekä kuulo-, näkö-, maku- ja hajuaistien heikentymistä) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:
www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eläimillä tehtyjen toksisuustutkimusten ja hoitoannoksia suuremmilla annoksilla tehtyjen kliinisen farmakologian tutkimusten perusteella todennäköisimpiä Tavanic-tablettien akuutin yliannostuksen jälkeen esiintyviä oireita ovat keskushermosto-oireet kuten sekavuus, huimaus, tajunnan tason aleneminen, kouristuskohtaukset, QT-ajan piteneminen ja ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi ja limakalvohaavaumat.

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu keskushermostovaikutuksia, kuten sekavuutta, kouristuskohtauksia, aistiharhoja ja vapinaa.

Yliannostustapauksessa on järjestettävä oireenmukaista hoitoa. EKG-seuranta on tarpeen QT-ajan mahdollisen pitenemisen vuoksi. Mahan limakalvon suojaamiseen voidaan käyttää antasideja. Levofloksasiinia ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä, peritoneaalidialyysillä eikä CAPD-dialyysillä. Spesifistä vasta-ainetta ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kinoliinijohdokset, fluorokinolonit. ATC-koodi: J01MA12
Levofloksasiini on fluorokinolonien ryhmään kuuluva synteettinen bakteerilääke ja ofloksasiinin (raseeminen seos) S(-)-enantiomeeri.

Vaikutusmekanismi

Levofloksasiini on fluorokinoloneihin kuuluva bakteerilääke, joka vaikuttaa DNA-gyraasikompleksiin ja topoisomeraasi IV-entsyymiin.

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

Levofloksasiinin bakterisidinen vaikutus riippuu seerumin huippupitoisuuden (C_{max}) tai pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän alan (AUC) ja pienimmän bakteeritoimintaa estävän pitoisuuden (MIC) suhteesta.

Resistenssimekanismi

Levofloksasiiniresistenssi muodostuu vaiheittain tyypin II topoisomeraasien, DNA-gyraasin ja topoisomeraasi IV:n sitoutumiskohdan mutaatioiden kautta. Myös muut resistenssimekanismit kuten läpäisevyysesteet (yleisiä *Pseudomonas aeruginosa* -bakteereilla) ja ulosvirtausmekanismit voivat vaikuttaa levofloksasiiniherkkyyteen.

Levofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä on havaittu ristiresistenssiä. Vaikutusmekanismin vuoksi levofloksasiinin ja muuntyyppisten bakteerilääkkeiden välillä ei yleensä esiinny ristiresistenssiä.

Raja-arvot

Seuraavassa taulukossa esitetään EUCASTin suosittelemat levofloksasiinin MIC-raja-arvot (mg/l), joiden perusteella herkät mikrobit voidaan erottaa kohtalaisen herkistä ja kohtalaisen herkät vuorostaan resistenteistä.

EUCASTin kliiniset MIC-raja-arvot levofloksasiinille (versio 2.0, 1.1.2012):

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l

<i>H.influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M.catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Ei-lajispesifiset raja-arvot ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l
<p>¹ Levofloksasiinin raja-arvot koskevat suuriannoksista hoitoa.</p> <p>² Vähäistä resistenssiä fluorokinoloneille (siprofloksasiinin MIC-arvot 0,12–0,5 mg/l) voi esiintyä. Tällä ei kuitenkaan tiedetä olevan kliinistä merkitystä <i>H. influenzae</i> -mikrobin aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoidon kannalta.</p> <p>³ Kannat, joiden MIC-arvot ylittävät herkkyuden raja-arvon, ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä ilmoitettu lainkaan. Tällaisten isolaattien tunnistaminen ja herkkyystestit on uusittava. Jos uusi testi vahvistaa aiemmat tulokset, isolaatti on lähetettävä referenssilaboratorioon. Näiden kantojen ilmoitetaan olevan resistenttejä, kunnes saadaan tietoa kliinisestä vasteesta isolaateilla, joiden MIC-arvo ylittää vahvistetusti tämänhetkisen resistenssiraja-arvon.</p> <p>⁴ Raja-arvot koskevat 500 mg x 1 ja 500 mg x 2 oraalisia annoksia ja 500 mg x 1 ja 500 mg x 2 laskimoon annettavia annoksia.</p>		

Resistenssin esiintyvyys kussakin mikrobilajissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen. Paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä etenkin vaikeita infektiota hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssitilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyypin kohdalla.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)

Staphylococcus saprophyticus

ryhmien C ja G streptokokit

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Gramnegatiiviset aerobit

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Anaerobit

Peptostreptococcus

Muut

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (metisilliinille resistentit)[#]
Staphylococcus spp (koagulaasinegatiiviset)

Gramnegatiiviset aerobit

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

Anaerobit

Bacteroides fragilis

Luontaisesti resistentit kannat

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium

[#] Metisilliinille resistentit *S. aureus* -mikrobit ovat hyvin todennäköisesti resistenttejä myös fluorokinoloneille kuten levofloksasiinille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu levofloksasiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 99–100 %.

Ruoka vaikuttaa vain vähäisessä määrin levofloksasiinin imeytymiseen.

Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 48 tunnissa käytettäessä annostusta 500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

Jakautuminen

Noin 30–40 % levofloksasiinista sitoutuu seerumin proteiineihin.

Levofloksasiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 100 litraa 500 mg kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen, mikä osoittaa levofloksasiinin jakautuvan kudoksiin laajasti.

Jakautuminen kudoksiin ja elimistön nesteisiin

Levofloksasiinin on osoitettu jakautuvan keuhkoputkien limakalvoille, alveolien nestekalvolle, alveolien makrofageihin, keuhkokudokseen, ihoon (rakkulanesteeseen), eturauhaskudokseen ja virtsaan. Likvoriin levofloksasiini jakautuu kuitenkin huonosti.

Biotransformaatio

Levofloksasiini metaboloituu hyvin vähäisessä määrin desmetyylilevofloksasiiniksi ja levofloksasiini-N-oksidiiksi. Nämä virtsaan erittyvät metaboliitit vastaavat alle 5 % annoksesta. Levofloksasiini on stereokemiallisesti stabiili eikä läpikäy kiraalisen rakenteen inversiota.

Eliminaatio

Suun kautta tai laskimoon annettu levofloksasiini eliminoituu suhteellisen hitaasti plasmasta ($t_{1/2} = 6-8$ h). Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisteitse (> 85 % annetusta annoksesta).

Levofloksasiinin keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma oli 175 +/-29,2 ml/min 500 mg kerta-annoksen jälkeen.

Peroraalisesti ja laskimoon annetun levofloksasiinin farmakokinetiikassa ei ole suuria eroja, mikä viittaa siihen, että peroraalinen ja laskimoon tapahtuva antoreitti ovat vaihdettavissa keskenään.

Lineaarisuus

Levofloksasiinin farmakokinetiikka on lineaarinen 50–1 000 mg annoksilla.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa levofloksasiinin farmakokinetiikkaan. Munuaistoiminnan heikentyessä munuaisteitse tapahtuva eliminaatio ja munuaispuhdistuma vähenevät ja eliminaation puoliintumisaika pitenee seuraavassa taulukossa kuvattavaan tapaan:

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnassa suun kautta otetun 500 mg kerta-annoksen jälkeen

Kreatiniini-puhdistuma [ml/min]	< 20	20–49	50–80
Munuais-puhdistuma [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [tuntia]	35	27	9

Iäkkäät potilaat

Levofloksasiinin farmakokinetiikassa ei ole merkitseviä eroja iäkkäiden ja nuorempien henkilöiden välillä kreatiniinipuhdistumaan liittyviä eroja lukuun ottamatta.

Erot sukupuolten välillä

Miesten ja naisten tietojen analysointi erikseen osoitti, että levofloksasiinin farmakokinetiikassa oli pieniä tai marginaalisen pieniä eroja sukupuolten välillä. Sukupuolten välisten erojen mahdollisesta kliinisestä relevanssista ei ole näyttöä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Levofloksasiini ei heikentänyt rotan hedelmällisyyttä eikä vaikuttanut sen lisääntymiseen, ja sen ainoa sikiöihin kohdistuva vaikutus oli maturaation hidastuminen emoon kohdistuvan toksisuuden vuoksi.

Levofloksasiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- eikä nisäkäsoluissa, mutta aiheutti kromosomipoikkeavuuksia kiinanhamsterin keuhkosoluissa *in vitro*. Vaikutukset johtuvat topoisomeraasi

II:n estymisestä. *In vivo* -tutkimuksissa (mikrotumat, sisarkromatidivaihdokset, odottamaton DNA-synteesi, dominoiva letaalitesti) ei havaittu lainkaan geenitoksisuutta.

Hiirellä tehdyt tutkimukset osoittivat, että levofloksasiinilla on valotoksinen vaikutus vain hyvin suuria annoksia käytettäessä. Levofloksasiinilla ei havaittu olevan geenitoksista vaikutusta fotomutageenisuustestissä, ja se vähensi kasvainten kehittymistä fotokarsinogeenisuustutkimuksessa.

Kuten muutkin fluorokinolonit, levofloksasiini vaikutti rustoon (ja aiheutti siihen rakkuloita ja kuoppia) rotalla ja koiralla. Löydökset olivat nuorilla eläimillä voimakkaampia kuin täysikasvuissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tavanic 250 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät seuraavia apuaineita 315 mg painavissa tableteissa, Tavanic 500 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät seuraavia apuaineita 630 mg painavissa tableteissa:

Tabletin ydin:

Krospovidoni

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumstearyyylifumaraatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi E171

Talkki

Makrogoli

Keltainen rautaoksidi E 172

Punainen rautaoksidi E 172

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini –läpipainopakkaukset, joissa kalvopäällysteisiä tabletteja.

250 mg tablettien saatavissa olevat pakkauskoot: 1, 3, 5, 7, 10, 50 ja 200.

500 mg tablettien saatavissa olevat pakkauskoot: 1, 5, 7, 10, 14, 50, 200 ja 500.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Jakouurre mahdollistaa annoksen sovittamisen munuaisten vajaatoimintapotilaille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

250 mg: 12946
500 mg: 12947

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

250 mg ja 500 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.12.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.7.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tavanic 250 mg filmdragerade tabletter

Tavanic 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett med Tavanic 250 mg innehåller 250 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.

Varje filmdragerad tablett med Tavanic 500 mg innehåller 500 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Skårade blekt gulvita till rödvita filmdragerade tabletter.

Tabletten kan delas i två lika stora halvor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)
- Kronisk bakteriell prostatit
- Inhalationsantrax: postexpositionsprofylax och kurativ behandling (se avsnitt 4.4)

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Tavanic 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.

Administreringsätt

Följande doseringsrekommendationer kan ges för Tavanic:

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

Indikation	Dagsdos <i>(efter svårighetsgrad)</i>	Behandlingslängd <i>(efter svårighetsgrad)</i>
Akut bakteriell sinusit	500 mg en gång dagligen	10-14 dagar
Akut exacerbation av 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

Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min)

	<i>Dosering</i>		
	250 mg/24 timmar	500 mg/24 timmar	500 mg/12 timmar
Kreatininclearance	<i>första dosen: 250 mg</i>	<i>första dosen: 500 mg</i>	<i>första dosen: 500 mg</i>
50-20 ml/min	<i>därefter: 125 mg/24 timmar</i>	<i>därefter: 250 mg/24 timmar</i>	<i>därefter: 250 mg/12 timmar</i>

19-10 ml/min	<i>därefter:</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).

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig till äldre, annat än den som krävs vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 Seninflammation och senruptur och QT-förlängning).

Pediatrisk population

Tavanic är kontraindicerat hos barn och växande ungdomar (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

Tavanic 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. Tavanic tabletter 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 sulkralfat, eftersom absorptionen av levofloxacin kan minska (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Tavanic tabletter ska inte användas:

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Risk för resistens

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

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

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

Inhalationsantrax

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

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

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

Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat, patienter som får dagliga doser på 1000 mg 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.

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 symtom på *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD). CDAD kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande, av vilken allvarligaste formen är pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8). Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter behandling med levofloxacin. Om CDAD misstänks eller bekräftas, ska levofloxacin utsättas omedelbart och lämplig behandling inledas utan dröjsmål. Antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerade i denna kliniska situation.

Patienter predisponerade för kramper

Kinoloner kan sänka kramptröskeln och utlösa anfall. Levofloxacin är kontraindicerat hos patienter med epilepsi i anamnesen (se avsnitt 4.3). I likhet med andra kinoloner ska de användas med yttersta

försiktighet hos patienter predisponerade för kramper eller vid samtidig behandling med aktiva substanser som sänker tröskeln för cerebrala kramper t.ex. teofyllin (se avsnitt 4.5). Vid krampanfall (se avsnitt 4.8) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas.

Patienter med G-6 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 Tavanic justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Överkänslighetsreaktioner

Levofloxacin kan orsaka allvarliga, potentiellt dödliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem och anafylaktisk chock), ibland efter den första dosen (se avsnitt 4.8). Patienterna ska omedelbart avbryta behandlingen och kontakta sin läkare eller akutläkare, som kommer att initiera lämpliga nödgärder.

Allvarliga hudreaktioner

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

Dysglykemi

Som med alla kinoloner har störningar i blodsocker rapporterats, både hypoglykemi och hyperglykemi, inträffar oftare hos äldre, vanligen hos diabetiker som får samtidig behandling mer perorala antidiabetesmedel (t.ex. glibenklamid) eller med insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Hos diabetiker rekommenderas noggrann övervakning av blodglukos (se avsnitt 4.8).

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

Patienter 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 4.5).

Psykotiska reaktioner

Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som får kinoloner, inklusive levofloxacin. I mycket sällsynta fall har dessa utvecklats till självmordstankar och självska debeteende, ibland efter endast en dos av levofloxacin (se avsnitt 4.8). 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 rådaskontaktas 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 iaktas 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 elektrolyttrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi)

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning. Försiktighet bör därför iaktas under användning av fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, för dessa populationer.

(Se avsnitten 4.2 *Äldre*, 4.5, 4.8 och 4.9).

Perifer neuropati

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

Lever och gallvägar

Fall av levernekros och dödlig leversvikt har rapporterats med levofloxacin, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar t.ex. sepsis (se avsnitt 4.8). 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 4.7 och 4.8).

Superinfektion

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

Interferens med laboratorieprover

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

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

Aortaaneurysm och -dissektion

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion efter intag av fluorokinoloner, i synnerhet hos äldre personer.

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 för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. Marfans syndrom, vasculärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayasus arterit, jättecellarterit, Behçets sjukdom, hypertoni, känd ateroskleros).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på Tavanic

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 Tavanic 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 Tavanic tabletter (se avsnitt 4.2). Kalciumsalter har minimal påverkan på den orala absorptionen av levofloxacin.

Sukralfat

Biotillgängligheten av Tavanic tabletter är signifikant minskad vid samtidigt intag av sukralfat. Om patienten får både sukralfat och Tavanic, bör sukralfat ges 2 timmar efter intag av Tavanic tabletter (se avsnitt 4.2).

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.

Tavanics 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 4.4).

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) (se avsnitt 4.4 QT-förlängning).

Övrig relevant information

I en farmokinetisk 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 Tavanic tabletter administreras oberoende av födointag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Levofloxacin är kontraindicerat hos ammande kvinnor. Det finns otillräcklig information om utsöndring av levofloxacin i bröstmjolk. Andra fluorokinoloner utsöndras dock i bröstmjolk.

I avsaknad av humandata och då experimentella data antyder en risk för att fluorokinoloner kan skada viktbarande brosk hos växande organismer, får levofloxacin inte ges till ammande kvinnor (se avsnitten 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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).

4.8 Biverkningar

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

Frekvensen definieras enligt följande: 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.

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

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Svampinfektioner inklusive candida-infektion Resistens mot patogener		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni Eosinofili	Trombocytopeni Neutropeni	Pancytopeni Agranulocytos Hemolytisk anemi
Immunsystemet			Angioödem Överkänslighet (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk chock ^a Anafylaktoid chock ^a (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet			Inadekvat ADH-sekretion (SIADH).	
Metabolism och nutrition		Anorexi	Hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)	Hyperglykemi (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar*	Sömnlöshet	Ångest Förvirringstillstånd Ängslan	Psykotiska reaktioner (med t.ex. hallucinationer, paranoia) Depression Agitation Onormala drömmar Mardrömmar Delirium Minnesnedsättning	Psykotiska reaktioner med självskadande beteende inklusive självmordstankar eller självmordsförsök (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Sömnighet Tremor Smakstörning	Konvulsion (se avsnitten 4.3 och 4.4) Parestesi	Perifer sensorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Perifer sensomotorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Luktstörning inklusive avsaknad av luktsinne Dyskinesi Extrapyramidal störning Förlorad smakförmåelse Synkope Benign intrakraniell hypertension
Ögon*			Synstörningar såsom dimsyn (se avsnitt 4.4)	Övergående synnedsättning (se avsnitt 4.4), uveit

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Öron och balansorgan*		Vertigo	Tinnitus	Hörselnedsättning Hörselskada
Hjärtat			Takykardi Palpitation	Ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd Ventrikelarytmi och torsade de pointes (har främst rapporterats hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT- förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.9)
Blodkärl			Hypotension	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné		Bronkospasm Allergisk pneumonit
Magtarmkana- len	Diarré Kräkning Illamående	Buksmärta Dyspepsi Flatulens Förstoppning		Blodig diarré vilket i mycket sällsynta fall kan indikera enterokolit inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4) Pankreatit
Lever och gallvägar	Lever- enzymsteg- ring (ALAT/ASA T, alkaliska fosfataser, GGT)	Bilirubinök- ning		Gulsot och allvarlig leverskada inklusive fall med dödlig akut leversvikt, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (se avsnitt 4.4) Hepatit
Hud och subkutan vävnad ^b		Utslag Klåda Urtikaria Hyperhidros	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnson syndrom Erythema multiforme Fotosensitivitetsreaktion (se avsnitt 4.4) Leukocytoklastisk vaskulit Stomatit
Muskuloskele- tala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Sensjukdomar (se avsnitten 4.3 och 4.4) inklusive tendinit (t.ex. akillesena) Muskelsvagheter, som kan vara av särskild betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys Senruptur (t.ex. akillesena) (se avsnitten 4.3 och 4.4) Ligamentruptur Muskelruptur Artrit
Njurar och urinvägar		Serumkrea- tininökning	Akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*		Asteni	Feber	Smärta (inklusive smärta i rygg, bröst och extremiteter)

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

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

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

- porfyriattacker hos patienter med porfyri

*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, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

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 (se detaljer nedan).

www-plats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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 symptomen att förvänta vid akut överdosering av Tavanic tabletter.

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

Vid överdosering ska symptomatisk 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 effektivt att avlägsna levofloxacin från kroppen. Ingen specifik antidot finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner

ATC-kod: J01MA12

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

Verkningsmekanism

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

PK/PD 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 från intermediärt känsliga organismer och intermediärt känsliga från resistenta organismer. De visas i tabellen nedan för MIC-testning (mg/l).

EUCASR kliniska MIC-brytpunkter för levofloxacin (version 2.0, 2012-01-01):

Patogen	Känsliga	Resistanta
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l

<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Ej artrelaterade brytpunkter ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

1. Brytpunkterna för levofloxacin relaterar till högdosbehandling.
2. Låg nivå av resistens mot fluorokinolon (ciprofloxacin MIC-värden på 0,12-0,5 mg/l) kan uppkomma, men det finns inga belägg för att denna resistens har någon klinisk betydelse vid luftvägsinfektioner med *H. influenzae*.
3. Stammar med MIC-värden över den känsliga brytpunkten är mycket sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifiering och antimikrobiella känslighetstest på ett sådant isolat måste upprepas och om resultatet konfirmeras, ska isolatet skickas till ett referenslaboratorium. Till dess bevis föreligger avseende klinisk respons för bekräftade isolat med MIC-värden över den nuvarande brytpunkten ska de rapporteras som resistenta.
4. Brytpunkterna relaterar till en peroral dos på 500 mg x 1 till 500 mg x 2 och en intravenös dos på 500 mg x 1 till 500 mg x 2.

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.

Vanligen känsliga arter

Aeroba grampositiva bakterier

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus methicillin-susceptible

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, group C and G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Aeroba gramnegativa bakterier

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Anaeroba bakterier

Peptostreptococcus

Övriga

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Leginella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Arter för vilka förvärvad resistens kan orsaka problem

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus methicillin-resistent[#]

Coagulase negative *Staphylococcus spp*

Aeroba gramnegativa bakterier

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaeroba bakterier

Bacteroides fragilis

Ärftligt resistanta stammar

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecium

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Föda har liten effekt på absorptionen av levofloxacin.

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

Distribution

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

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

Penetration av vävnader och kroppsvätskor

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

Metabolism

Levofloxacin metaboliseras i mycket liten utsträckning till desmetyllevofloxacin och levofloxacin N-oxid. Dessa metaboliter svarar för <5% av 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 kroppsclearance 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

Levofloxacins farmokinetik är linjär i intervallet 50 till 1000 mg.

Särskilda patientgrupper

Patienter med njurinsufficiens

Levofloxacins 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 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 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Levofloxacin 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 genotoxisk potential.

Studier på mus visade att levofloxacin har fototoxisk aktivitet endast vid mycket höga doser. Levofloxacin visade ingen genotoxisk 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tavanic 250 mg filmdragerade tabletter innehåller följande hjälpämnen och har en vikt på 315 mg:

Tavanic 500 mg filmdragerade tabletter innehåller följande hjälpämnen och har en vikt på 630 mg:

Tablettkärna:

Krospovidon

Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid E 171

Talk

Makrogol

Gul järnoxid E 172

Röd järnoxid E 172

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium blisterförpackning med filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar för 250 mg tabletter: 1, 3, 5, 7, 10, 50 och 200.

Förpackningsstorlekar för 500 mg tabletter: 1, 5, 7, 10, 14, 50, 200 och 500.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

En brytskåra tillåter anpassning av dosen för patienter med nedsatt njurfunktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy

Norrskensgränden 1

02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 12946

500 mg: 12947

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.12.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 31.7.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.10.2020