

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tavanic 250 mg filmsko obložene tablete

Tavanic 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta zdravila Tavanic 250 mg vsebuje 250 mg levofloksacina v obliki levofloksacin hemihidrata.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Tavanic 500 mg vsebuje 500 mg levofloksacina v obliki levofloksacin hemihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bledo rumenkasto do rdečkasto bele filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tavanic je pri odraslih indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- Akutni bakterijski sinuzitis.
- Akutna poslabšanja kroničnega bakterijskega bronhitisa.
- Pljučnica, dobljena v domačem okolju.
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv.

Za zgoraj omenjene okužbe se lahko zdravilo Tavanic uporablja samo, če uporaba protibakterijskih zdravil, ki so običajno priporočena za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna.

- Pielonefritis in zapletene okužbe urinarnega trakta (glejte poglavje 4.4).
- Kronični bakterijski prostatitis.
- Nezapleteni cistitis (glejte poglavje 4.4).
- Inhalacijski antraks: profilaksa in zdravljenje po izpostavitvi (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Tavanic se lahko uporabi za dokončanje zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je bil v začetnem obdobju zdravljenja z intravenozno obliko levofloksacina dosežen napredek.

Pri predpisovanju je treba upoštevati uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tavanic se uporablja enkrat ali dvakrat na dan. Odmerjanje je odvisno od vrste in resnosti okužbe in od dovzetnosti domnevnega povzročitelja.

Zdravilo Tavanic se lahko uporabi za dokončanje zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je bil v začetnem obdobju zdravljenja z intravenozno obliko levofloksacina dosežen napredek; glede na bioekvivalenco parenteralne in peroralne oblike je mogoče uporabiti isto odmerjanje.

Odmerjanje

Za odmerjanje zdravila Tavanic veljajo naslednja priporočila:

Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 50 ml/min)

indikacija	dnevno odmerjanje (glede na resnost)	trajanje zdravljenja (glede na resnost)
akutni bakterijski sinuzitis	500 mg enkrat/dan	10–14 dni
akutna poslabšanja kroničnega bakterijskega bronhitisa	500 mg enkrat/dan	7–10 dni
pljučnica, dobljena v domačem okolju	500 mg enkrat ali dvakrat/dan	7–14 dni
pielonefritis	500 mg enkrat/dan	7–10 dni
zapletene okužbe urinarnega trakta	500 mg enkrat/dan	7–14 dni
nezapleteni cistitis	250 mg enkrat/dan	3 dni
kronični bakterijski prostatitis	500 mg enkrat/dan	28 dni
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg enkrat ali dvakrat/dan	7–14 dni
inhalacijski antraks	500 mg enkrat/dan	8 tednov

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min)

	odmerna shema		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
očistek kreatinina	<i>prvi odmerek: 250 mg</i>	<i>prvi odmerek: 500 mg</i>	<i>prvi odmerek: 500 mg</i>
50-20 ml/min	<i>potem: 125 mg/24 ur</i>	<i>potem: 250 mg/24 ur</i>	<i>potem: 250 mg/12 ur</i>
19-10 ml/min	<i>potem: 125 mg/48 ur</i>	<i>potem: 125 mg/24 ur</i>	<i>potem: 125 mg/12 ur</i>
< 10ml/min (vključno s hemodializo in CAPD) ¹	<i>potem: 125 mg/48 ur</i>	<i>potem: 125 mg/24 ur</i>	<i>potem: 125 mg/24 ur</i>

¹ Po hemodializi ali nepretrgani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) niso potrebni dodatni odmerki.

Okvarjeno delovanje jeter

Prilagajanje ni potrebno, ker se levofloksacin v jetrih ne presnavlja v pomembni meri in se v glavnem izloča skozi ledvice.

Starejši

Pri starejših je treba odmerek prilagoditi le v primeru spremenjenega delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4 »Tendinitis in pretrganje tetive« in »Podaljšanje intervala QT«).

Pediatrična populacija

Zdravilo Tavanic je kontraindicirano pri otrocih in odraščajočih mladostnikih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Tavanic je treba pogoltniti brez drobljenja in z dovolj tekočine. Za prilagoditev odmerka jih je mogoče prelomiti po razdelilni zarezi. Tablete se lahko zaužijejo s hrano ali med enim in drugim obrokom. Zdravilo Tavanic tablete je treba vzeti vsaj dve uri pred ali dve uri po jemanju železovih soli, cinkovih soli, antacidov, ki vsebujejo magnezij ali aluminij ali didanozina (*le oblike didanozina, ki kot pufer vsebujejo aluminij ali magnezij*) in sukralfata, ker se sicer lahko zmanjša absorpcija (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Tavanic se ne sme uporabljati pri:

- bolnikih, preobčutljivih na levofloksacin, druge kinolone ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolnikih z epilepsijo,
- bolnikih z anamnezo tetivnih motenj, povezanih z uporabo fluorokinolonov,
- otrocih in odraščajočih mladostnikih,
- nosečnicah,
- doječih ženskah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Proti meticilinu odporen *S. aureus* je zelo verjetno odporen tudi na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom. Levofloksacina zato ne priporočamo za zdravljenje znanih okužb z MRSA ali ob sumu nanje, razen če so laboratorijski rezultati potrdili občutljivost organizma na levofloksacin (in antibiotiki, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje okužb z MRSA, niso primerni).

Levofloksacin se lahko uporablja za zdravljenje akutnega bakterijskega sinuzitisa in akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa, ko so bile te okužbe ustrezno diagnosticirane.

Odpornost *E. coli* – najpogostejšega povzročitelja okužb urinarnega trakta – na fluorokinolone je v Evropski uniji različna. Zdravnikom svetujemo, da upoštevajo lokalno prevalenco odpornosti *E. coli* na fluorokinolone.

Inhalacijski antraks: uporaba pri ljudeh temelji na *in vitro* podatkih o dovzetnosti *Bacillus anthracis* in na eksperimentalnih podatkih na živalih, skupaj z omejenimi podatki na ljudeh. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalna in/ali mednarodna priporočila za zdravljenje antraksa.

Tendinitis in pretrganje tetive

Redko se lahko pojavi tendinitis. Najpogosteje prizadene Ahilovo tetivo in lahko povzroči pretrganje tetive. Tendinitis in pretrganje tetive, včasih obojestransko, se lahko pojavi v 48 urah po začetku zdravljenja z levofloksacinom. Poročali so tudi o primerih, ki so se pojavili tudi do nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in pretrganje tetive je večje pri bolnikih starejših od 60 let, pri bolnikih, ki dobivajo dnevni odmerek 1.000 mg, in pri bolnikih, ki uporabljajo kortikosteroide. Dnevni odmerek je treba prilagoditi pri starejših bolnikih na osnovi očistka kreatinina (glejte poglavje 4.2). Če takšni bolniki dobijo zdravilo Tavanic, jih je treba natančno nadzirati. Vsi bolniki, ki doživijo simptome tendinitisa, se morajo posvetovati z zdravnikom. Če obstaja sum na tendinitis, je treba zdravljenje z zdravilom Tavanic takoj prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje (npr. imobilizacijo) prizadete tetive (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolezen, povezana s Clostridium difficile

Driska (zlasti če je huda, dolgotrajna in/ali krvava) med zdravljenjem z levofloksacinom ali po njem (vključno še nekaj tednov po zaključku zdravljenja) lahko pomeni bolezen, povezano s *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile*-associated disease). CDAD lahko glede na resnost niha od blage do življenjsko ogrožajoče, najhujša oblika te bolezni je psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.8). Zato je pomembno, da na to diagnozo pomislite pri bolnikih, ki imajo med ali po zdravljenju z levofloksacinom hudo drisko. Če obstaja sum na CDAD ali je ta diagnoza potrjena, je treba uporabo levofloksacina takoj prekiniti, bolniku pa brez odlašanja uvesti primerno zdravljenje. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takšnih kliničnih okoliščinah kontraindicirana.

Bolniki, nagnjeni h konvulzijam

Kinoloni lahko povzročajo konvulzije in znižajo prag zanje. Levofloksacin je kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo epilepsije (glejte poglavje 4.3) in ga moramo tako kot druge kinolone izredno previdno uporabljati pri bolnikih z nagnjenostjo h konvulzijam ali pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo z učinkovinami, ki znižujejo cerebralni prag za konvulzije, kakršno je npr. teofilin (glejte poglavje 4.5). Če se pojavijo konvulzije (glejte poglavje 4.8) je treba zdravljenje z levofloksacinom prekiniti.

Bolniki s pomanjkanjem G-6-fosfat-dehidrogenaze

Bolniki z latentnimi ali dejanskimi motnjami aktivnosti glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze so med zdravljenjem s kinolonskimi protibakterijskimi zdravili nagnjeni k hemolitičnim reakcijam. Če morajo taki bolniki jemati levofloksacin, je treba pri njih nadzorovati možnost pojava hemolize.

Bolniki z okvaro ledvic

Ker se levofloksacin izloča predvsem skozi ledvice, je treba pri bolnikih z okvaro ledvic odmerek zdravila Tavanic prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivostne reakcije

Levofloksacin lahko povzroči resne, tudi smrtno nevarne preobčutljivostne reakcije (npr. od angioedema, pa vse do anafilaktičnega šoka), ki se občasno pojavijo po začetnem odmerku (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo takoj prekiniti z zdravljenjem in obvestiti svojega ali dežurnega zdravnika, ki bo začel z izvajanjem ustreznih nujnih ukrepov.

Hude bulozne kožne spremembe

Pri uporabi levofloksacina so poročali o primerih hudih buloznih kožnih sprememb, npr. Stevens-Johnsonovem sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da se v primeru pojava sprememb na koži in/ali sluznici, pred nadaljevanjem zdravljenja takoj posvetujejo z zdravnikom.

Disglukemija

Tako kot pri ostalih kinolonih, so pri levofloksacinu poročali o motnjah vrednosti glukoze v krvi, vključno s hiperglikemijo in hipoglikemijo, zlasti pri diabetičnih bolnikih, ki sočasno jemljejo peroralni antidiabetik (npr. glibenklamid) ali uporabljajo inzulin. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo redno spremljati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

Preprečitev fotosenzitivnosti

Pri levofloksacinu so poročali o fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da se bolniki med zdravljenjem ali 48 h po zdravljenju ne izpostavljajo močni sončni svetlobi ali umetnim virom žarkov UV (npr. UV-svetilke, solariji), da preprečijo fotosenzitivnostne reakcije.

Bolniki, zdravljeni z antagonisti vitamina K

Med zdravljenjem z levofloksacinom v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom) se lahko pojavijo zvišane vrednosti koagulacijskih testov (PČ/INR) in/ali krvavitve, zato je treba med sočasno uporabo teh zdravil nadzirati koagulacijske teste (glejte poglavje 4.5).

Psihoteične reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali kinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o pojavu psihoteičnih reakcij. V zelo redkih primerih so se psihoteične reakcije stopnjevale vse do pojava samoogrožajočega vedenja in samomorilnih misli – včasih tudi po samo enkratnem odmerku levofloksacina (glejte poglavje 4.8). V primeru, da se pri bolniku pojavijo psihoteične reakcije, je treba prekiniti zdravljenje z levofloksacinom in ustrezno ukrepati. Previdnost se priporoča ob uporabi levofloksacina pri psihoteičnih bolnikih ali pri bolnikih s psihiatrično boleznijo v anamnezi.

Podaljšanje intervala QT

Fluorokinolone, vključno z levofloksacinom, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, npr. pri:

- sindromu prirojenega podaljšanega intervala QT,
- sočasni uporabi zdravil, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmikih iz skupine IA in III, tricikličnih antidepresivih, makrolidih, antipsihotikih),
- nekorigiranem neravnovesju elektrolitov (npr. pri hipokaliemiji, hipomagneziemiji),
- boleznih srca (npr. srčnem popuščanju, miokardnem infarktu, bradikardiji).

Starejši in ženske so lahko bolj občutljivi na zdravila, ki podaljšajo interval QTc. Zato je ob uporabi fluorokinolonov, vključno z levofloksacinom, pri tej populaciji potrebna previdnost. (glejte poglavja 4.2 *Starejši*, 4.5, 4.8, in 4.9).

Periferna nevropatija

Poročali so o pojavu senzorične ali senzorično-motorične periferne nevropatije, ki se lahko pojavi hitro po začetku zdravljenja pri bolnikih, ki so jemali fluorokinolone, vključno z levofloksacinom (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku po začetku zdravljenja pojavijo simptomi nevropatije, je treba zdravljenje z levofloksacinom prekiniti, da se prepreči razvoj ireverzibilnega stanja.

Hepatobiliarne motnje

Ob jemanju levofloksacina so bili opisani primeri jetrne nekroze, vključno z usodno jetrno odpovedjo, v glavnem pri bolnikih z resnimi primarnimi obolenji, npr. sepso (glejte poglavje 4.8). V primeru, da se pojavijo znaki in simptomi nastanka jetrnega obolenja, kot so anoreksija, zlatenica, temno obarvan urin, srbež ali boleč abdomen, je treba bolniku svetovati, da prekine z zdravljenjem in o tem obvesti svojega zdravnika.

Poslabšanje miastenije gravis

Fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, blokirajo živčno-mišični prenos in pri bolnikih z miastenijo gravis lahko poslabšajo šibkost mišic. V obdobju po prihodu zdravila na trg je bila uporaba fluorokinolonov pri bolnikih z miastenijo gravis povezana z resnimi neželenimi učinki, vključno s smrtjo in potrebo po dihalni podpori. Levofloksacina ne priporočamo bolnikom z miastenijo gravis v anamnezi.

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali se pojavijo kakršnikoli učinki na očeh, se je treba nemudoma posvetovati s specialistom za oči (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Superinfekcije

Uporaba levofloksacina, še posebej, če je dolgotrajna, lahko povzroči prekomerno rast odpornih organizmov. Če do superinfekcije pride med zdravljenjem, je treba sprejeti ustrezne ukrepe.

Vpliv na laboratorijske teste

Pri bolnikih, ki jemljejo levofloksacin, lahko testi ugotavljanja prisotnosti opiatov v urinu dajo lažne pozitivne rezultate. Za potrditev prisotnosti opiatov je morda treba uporabiti bolj specifično metodo.

Levofloksacin lahko zavira rast *Mycobacterium tuberculosis*, zato so pri bakteriološki diagnostiki tuberkuloze rezultati lahko lažno negativni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na delovanje zdravila Tavanic

Soli železa, soli cinka, antacidi z magnezijem ali aluminijem, didanozin

Sočasna uporaba zdravila Tavanic s solmi železa, solmi cinka, antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij, ali z didanozinom (*samo oblike didanozina, ki kot pufer vsebujejo aluminij ali magnezij*), zelo zmanjša absorpcijo levofloksacina. Sočasna uporaba fluorokinolonov z multivitaminskimi pripravki, ki vsebujejo cink, naj bi zmanjšala njihovo peroralno absorpcijo. Priporočljivo je, da bolniki 2 uri pred zaužitjem zdravila Tavanic in 2 uri po tem ne jemljejo pripravkov, ki vsebujejo dvo- ali trivalentne katione, npr. soli železa, soli cinka, antacidov z magnezijem ali aluminijem ali didanozina (*samo oblike didanozina, ki kot pufer vsebujejo aluminij ali magnezij*) (glejte poglavje 4.2). Kalcijeve soli imajo minimalen učinek na peroralno absorpcijo levofloksacina.

Sukralfat

Biološka uporabnost zdravila Tavanic se ob zaužitju s sukralfatom značilno zmanjša. Če mora bolnik dobiti sukralfat in zdravilo Tavanic, je najbolje, da sukralfat vzame 2 uri po zaužitju tablet zdravila Tavanic (glejte poglavje 4.2).

Teofilin, fenbufen in podobna nesteroidna protivnetna zdravila

V klinični študiji niso ugotovili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med levofloksacinom in teofilinom. Vendar se lahko med sočasno uporabo kinolonov ter teofilina, nesteroidnih protivnetnih zdravil in drugih zdravil, ki znižujejo cerebralni prag za konvulzije, ta prag izrazito zniža. Koncentracije levofloksacina so bile v prisotnosti fenbufena približno 13 % večje kot tedaj, ko je bil levofloksacin uporabljen sam.

Probenecid in cimetidin

Probenecid in cimetidin statistično značilno vplivata na eliminacijo levofloksacina. Oba zmanjšata ledvični očistek levofloksacina, in sicer cimetidin za 24 % in probenecid za 34 %. Oba namreč lahko zavreta sekrecijo levofloksacina v ledvičnih tubulih. Toda pri odmerkih, testiranih v študiji, je zelo malo verjetno, da bi bile statistično značilne razlike v kinetiki tudi klinično pomembne. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi levofloksacina in učinkovin, ki vplivajo na sekrecijo v ledvičnih tubulih, npr. probenecida in cimetidina, še posebej pri bolnikih z okvaro ledvic.

Druge pomembne informacije

Klinično-farmakološke študije so pokazale, da na farmakokinetiko levofloksacina ni klinično pomembno vplivala hkratna uporaba z nobenim od naslednjih zdravil: kalcijevim karbonatom, digoksinom, glibenklamidom, ranitidinom.

Učinek zdravila Tavanic na delovanje drugih zdravil

Ciklosporin

Razpolovni čas ciklosporina se je med sočasno uporabo levofloksacina podaljšal za 33 %.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki so dobivali levofloksacin v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom), so opisane zvišane vrednosti koagulacijskih testov (PČ/INR) in/ali krvavitve, ki so lahko hude. Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K, je zato treba nadzirati koagulacijske teste (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT

Tako kot druge fluorokinolone je treba tudi levofloksacin uporabljati previdno pri bolnikih, ki dobivajo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmike iz skupine IA in skupine III, triciklične antidepresive, makrolide, antipsihotike) (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT).

Druge pomembne informacije

V študiji farmakokinetičnih interakcij levofloksacin ni vplival na farmakokinetiko teofilina (ki je substrat za CYP1A2), kar kaže na to, da levofloksacin ni zaviralec CYP1A2.

Druge oblike interakcij

Hrana

Klinično pomembnega medsebojnega delovanja s hrano ni. Zdravilo Tavanic je zato mogoče jemati ne glede na obroke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi levofloksacina pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker pa ni podatkov pri človeku in ker je eksperimentalno ugotovljeno tveganje, da fluorokinoloni poškodujejo sklepnih hrustanec rastočega organizma, nosečnice levofloksacina ne smejo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Zdravilo Tavanic je kontraindicirano med dojenjem. Ni dovolj podatkov o izločanju levofloksacina v materino mleko, vendar se drugi fluorokinoloni izločajo v materino mleko. Ker ni podatkov pri človeku in ker je eksperimentalno ugotovljeno tveganje, da fluorokinoloni poškodujejo sklepni hrustanec rastočega organizma, doječe ženske ne smejo uporabljati zdravila Tavanic (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Levofloksacin pri podganah ni povzročal okvar plodnosti ali sposobnosti reprodukcije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. omotica/vrtoglavica, zaspanost, motnje vida) lahko oslabijo bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja in so torej nevarni v okoliščinah, v katerih so te sposobnosti posebej pomembne (npr. pri vožnji vozila ali upravljanju s stroji).

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene informacije temeljijo na podatkih kliničnih študij pri več kot 8.300 bolnikih in na obširnih izkušnjah v obdobju trženja.

Neželeni učinki so navedeni glede na organske sisteme in razvrščeni po pogostnosti v skladu z MedDRA terminologijo: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		Glivična infekcija vključno z infekcijo Candida Patogena rezistenca		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Levkopenija Eozinofilija	Trombocitopenija Nevtropenija	Pancitopenija Agranulocitoza Hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			Angioedem Preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)	Anafilaktični šok ^a Anafilaktoidni šok ^a (glejte poglavje 4.4)
Presnovne in prehranske motnje		Anoreksija	Hipoglikemija, zlasti pri diabetičnih bolnikih (glejte poglavje 4.4)	Hiperglikemija, hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Psihiatrične motnje	Nespečnost	Anksioznost Zmedenost Nervoza	Psihoteične reakcije (kot npr. halucinacije, paranoja) Depresija Agitiranost Nenormalne sanje Nočne more	Psihoteične reakcije z ogrožanjem lastne varnosti, vključno s samomorilnimi mislimi ali dejanji (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	Glavobol Omotica	Zaspanost Tremor Motnje okusa	Konvulzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4) Parestezija	Periferna senzorična nevropatija (glejte poglavje 4.4) Periferna senzorično-motorična nevropatija (glejte poglavje 4.4) Parozmija vključno z anozmijo Diskinezija Ekstrapiramidalne motnje Agevzija Sinkopa Benigna intrakranialna hipertenzija
Očesne bolezni			Motnje vida, kot je zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)	Prehodna izguba vida (glejte poglavje 4.4), uveitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Vrtoglavica	Tinitus	Izguba sluha Okvara sluha
Srčne bolezni			Tahikardija, palpitacije	Ventrikularna tahikardija, ki lahko privede do srčnega zastoja Ventrikularna aritmija in torsade de pointes (poročana predvsem pri bolnikih z nevarnostjo podaljšanja intervala QT), Podaljšan intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
Žilne bolezni	<i>Nanaša se le na iv obliko:</i> Flebitis		Hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Dispneja		Bronhospazem Alergijski pnevmonitis

Organski sistem	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni prebavil	Driska Bruhanje Navzeja	Bolečina v trebuhu Dispepsija Flatulenca Konstipacija		Krvava driska, ki lahko v zelo redkih primerih nakazuje enterokolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom (glejte poglavje 4.4) Pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvišane vrednosti jetrnih encimov (npr. ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	Zvišana vrednost bilirubina v krvi		Zlatenica in hude poškodbe jeter, vključno z usodnimi primeri z akutno odpovedjo jeter, v glavnem pri bolnikih z resnimi primarnimi obolenji (glejte poglavje 4.4) Hepatitis
Bolezni kože in podkožja ^b		Izpuščaj Pruritus Urtikarija Prekomerno znojenje		Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, Erythema multiforme Fotosenzitivna reakcija (glejte poglavje 4.4) Levkocitoklastični vaskulitis Stomatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega sistema		Artralgiya Mialgiya	Bolezni tetiv (glejte poglavji 4.3 in 4.4), vključno s tendinitisom (npr. Ahilove tetive), Mišična šibkost, ki je lahko posebno pomembna pri bolnikih z miastenijo gravis (glejte poglavje 4.4)	Rabdomioliza Pretrganje tetive (npr. Ahilove tetive) (glejte poglavji 4.3 in 4.4) Ruptura ligamenta Ruptura mišice Artritis
Bolezni sečil		Povečanje vrednosti kreatinina v krvi	Akutna odpoved ledvic (npr. zaradi intersticijskega nefritisa)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Nanaša se le na iv obliko:</u> Reakcija na mestu infuzije (bolečina, pordelost)	Astenija	Zvišana telesna temperatura	Bolečine (vključno z bolečinami v hrbtu, v prsih in okončinah)

^a Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije se včasih lahko pojavijo že po prvem odmerku.

^b Mukokutane reakcije se včasih lahko pojavijo že po prvem odmerku.

Med drugimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo fluorokinolonov, so:

- napadi porfirije pri bolnikih s porfirijo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na študije toksičnosti na živalih oz. klinično farmakološke študije s supratrapevtskimi odmerki so najpomembnejši znaki, ki jih je mogoče pričakovati po akutnem prevelikem odmerjanju tablet Tavanic, simptomi centralnega živčnega sistema (CŽS), npr. zmedenost, omotica, motnje zavesti in konvulzivni napadi, podaljšanje intervala QT in gastrointestinalne reakcije, npr. navzeja in erozije sluznice.

Med uporabo po prihodu zdravila na trg so ugotovili učinke na CŽS, vključno z zmedenostjo, konvulzijami, halucinacijami in tremorjem.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti za podaljšanje intervala QT je treba uvesti elektrokardiografski nadzor. Za zaščito želodčne sluznice je mogoče uporabiti antacide. Hemodializa (vključno s peritonealno dializo in CAPD) ni učinkovita za odstranjevanje levofloksacina iz telesa. Specifičnega antidota ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kinolonske protimikrobne učinkovine, fluorokinoloni
Oznaka ATC: J01MA12.

Levofloksacin je sintetično protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov in je S(-) enantiomer optično aktivne substance racemata ofloksacina.

Mehanizem delovanja

Kot fluorokinolonsko protibakterijsko zdravilo deluje levofloksacin na DNA–DNA-girazni kompleks in na topoizomerozo IV.

Razmerje farmakokinetike/farmakodinamike

Stopnja baktericidnega delovanja levofloksacina je odvisna od razmerja med maksimalno koncentracijo v serumu (C_{max}) ali površino pod krivuljo (AUC – area under curve) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK).

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti levofloksacinu se razvije v stopenjskem procesu in sicer z mutacijami na ciljnih mestih v obeh topoizomerazah tipa II, DNK girazi in v topoizomerozi IV. Na občutljivost na levofloksacin lahko vplivajo tudi drugi mehanizmi odpornosti, kot so neprepustnost oz. zmanjšana prepustnost celične membrane za antibiotik (pogosta pri *Pseudomonas aeruginosa*) in aktivno izčrpavanje antibiotika iz bakterijske celice z aktivnim transportom.

Ugotovljena je navzkrižna odpornost med levofloksacinom in drugimi fluorokinoloni. Zaradi mehanizma delovanja na splošno ni nobene navzkrižne odpornosti med levofloksacinom in drugimi vrstami antibiotikov.

Mejne vrednosti

Priporočene mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za levofloksacin, ki ločijo občutljive organizme od srednje občutljivih, ter srednje občutljive od odpornih, so navedene v spodnji tabeli za ugotavljanje minimalne inhibitorne koncentracije - MIK (mg/l).

Klinični mejni vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za levofloksacin po EUCAST-u (verzija 2.0, 1.1.2012):

Patogeni mikroorganizmi	občutljivi	odporni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤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
Mejne vrednosti neodvisne od vrste ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

1. Mejne vrednosti levofloksacina se nanašajo na zdravljenje z visokimi odmerki.
2. Lahko se pojavi nizka raven odpornosti proti fluorokinolonom (ciprofloksacin MIK od 0,12-0,5 mg / l), vendar ni dokazov, da je ta odpornost klinično pomembna pri okužbah dihal s *H. influenzae*.
3. Sevi z vrednostmi MIK nad mejnimi vrednostmi za občutljivost (dovzetnost) so zelo redki ali pa o njih še niso poročali. Identifikacijo in antimikrobne teste dovzetnosti za vsak tak izolat je treba ponoviti in če je rezultat potrjen, je treba izolate poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odgovoru potrjenih izolatov z MIK nad trenutno mejno vrednostjo za odpornost, jih je treba poročati kot odporne seve.
4. Mejne vrednosti veljajo za peroralne odmerke 500 mg x 1 do 500 mg x 2 in intravenski odmerek 500 mg x 1 do 500 mg x 2.

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. V primeru razširjene lokalne odpornosti je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če se izkaže, da je pričakovana korist zdravljenja v vsaj nekaj primerih okužb vprašljiva.

Običajno občutljivi mikroorganizmi

aerobne po Gramu pozitivne bakterije

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus, občutljiv za meticilin
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, skupina C in G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

aerobne po Gramu negativne bakterije

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

anaerobne bakterije

Peptostreptococcus

druge

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko težava

aerobne po Gramu-pozitivne bakterije

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus, odporen na meticilin[#]
na koagulazo negativen *Staphylococcus spp*

aerobne po Gramu-negativne bakterije

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

anaerobne bakterije

Bacteroides fragilis

naravno odporni sevi

aerobne po Gramu-pozitivne bakterije

Enterococcus faecium

Na meticilin odporni *S. aureus* je zelo verjetno odporen tudi proti fluorokinolonom, vključno z levofloksacinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljeni levofloksacin se hitro in skoraj popolnoma absorbira; vrh koncentracije v plazmi doseže v 1 – 2 urah. Absolutna biološka uporabnost je 99% - 100 %.

Hrana le malo vpliva na absorpcijo levofloksacina.

Stanje dinamičnega **ravnovesja** so dosegli v 48 urah po odmerjanju 500 mg enkrat ali dvakrat na dan.

Porazdelitev

Približno 30–40 % levofloksacina je vezanega na serumske beljakovine.

Povprečni volumen porazdelitve levofloksacina je približno 100 l po enkratnem in večkratnem 500 mg odmerku, kar kaže na obsežno porazdelitev v telesnih tkivih.

Prodiranje v tkiva in telesne tekočine:

Dokazano je, da levofloksacin prodira v bronhialno sluznico, epitelijsko tekočino, alveolarne makrofage, pljuča, kožo (vodeni mehur), prostato in v urin. Levofloksacin slabo prodira v cerebrospinalno tekočino (likvor).

Biotransformacija

Levofloksacin se presnovi v zelo majhni meri; presnovka sta dezmetil-levofloksacin in levofloksacin N-oksidi. Ta dva presnovka predstavljata < 5 % v urinu izločenega odmerka. Levofloksacin je stereokemično stabilen in ni podvržen kiralni inverziji.

Izločanje

Po peroralni oz. intravenski uporabi se levofloksacin iz plazme izloča razmeroma počasi ($t_{1/2}$: 6–8 h). Izloča se predvsem skozi ledvice (> 85 % uporabljenega odmerka).

Povprečni navidezni celotni telesni očistek levofloksacina po enkratnem 500 mg odmerku je 175 +/- 29,2 ml/ min.

Farmakokinetika levofloksacina se po intravenski in peroralni uporabi ne razlikuje pomembno, kar kaže, da sta peroralna in intravenska pot izmenljivi.

Linearnost

Farmakokinetika levofloksacina je v območju od 50 do 1.000 mg linearna.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično odpovedjo

Okvara ledvic vpliva na farmakokinetiko levofloksacina. Z zmanjševanjem delovanja ledvic se zmanjšujeta izločanje in očistek, razpolovni čas izločanja pa se podaljša, kot prikazuje naslednja preglednica:

Farmakokinetika pri bolnikih z ledvično odpovedjo po enkratnem peroralnem odmerku 500 mg

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20-49	50-80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Starejši bolniki

V farmakokinetiki levofloksacina med mlajšimi in starejšimi bolniki ni pomembnih razlik, razen tistih, ki so povezane z razlikami v očistku kreatinina.

Razlike med spoloma

Ločena analiza je pri moških in ženskih bolnikih pokazala majhne do nepomembne razlike v farmakokinetiki levofloksacina. Ni dokazov, da so te razlike med spoloma klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti enkratnih odmerkov, toksičnosti pri ponovljajočih odmerkih, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Levofloksacin ni imel škodljivega delovanja na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganah; edini učinek na zarodkih je bil zakasnen razvoj zaradi toksičnosti levofloksacina za mater.

Levofloksacin ne povzroča genskih mutacij v bakterijskih ali sesalskih celicah, vendar pa povzroča kromosomske aberacije *in vitro* v celicah pljuč kitajskega hrčka. Ti učinki so posledica zaviranja topoizomeraze II. Testi *in vivo* (mikronukleusni test, izmenjave sestrskih kromatid, nenačrtna sinteza DNA, dominantni letalni test) niso pokazali genotoksičnega potenciala.

Študije na miših so pokazale, da je levofloksacin fototoksičen le pri zelo visokih odmerkih. S fotomutagenskim testom so pokazali, da levofloksacin nima genotoksičnega potenciala, s študijo fotokarcinogenosti pa da zmanjša razvoj tumorjev.

Tako kot drugi fluorokinoloni tudi levofloksacin vpliva na hrustanec (povzroča mehurje in votline) – pri podganah in psih. Te ugotovitve so bile izrazitejše pri mladih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tavanic 250 mg filmsko obložene tablete vsebujejo naslednje pomožne snovi do skupne mase 315 mg:
Tavanic 500 mg filmsko obložene tablete vsebujejo naslednje pomožne snovi do skupne mase 630 mg:

Jedro tablete:

Krospovidon
Hipromeloza
Mikrokristalna celuloza
Natrijev stearilfumarat

Obloga tablete:

Hipromeloza
Titanov dioksid (E 171)
Smukec
Makrogol
Rumeni železov oksid (E 172)
Rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC aluminijški pretisni omoti, ki vsebujejo filmsko obložene tablete.

Velikost pakiranja 250 mg tablet: 1, 3, 5, 7, 10, 50 in 200 tablet.

Velikost pakiranja 500 mg tablet: 1, 5, 7, 10, 50, 200 in 500 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Razdelilna zarezka omogoča prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo. Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o., Letališka cesta 29A, 1000 Ljubljana, Slovenija

Tel.: 01/560 48 00

Fax: 01/560 48 46

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/00/01496/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22.06.2000

Datum zadnjega podaljšanja: 21.10.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.03.2016