

Liite I

**Luettelo lääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista,
antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa**

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna	Tavanic 250 mg Filmtabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna	Tavanic 500 mg Filmtabletten	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna	Tavanic Infusionsflasche	5 mg/ml	Infusioneste, liuos	Laskimoon
Belgia	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgia	Tavanic 250 mg filmomhulde tabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgia	Tavanic 500 mg filmomhulde tabletten	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgia	Tavanic 5 mg/ml oplossing voor infusie	5 mg/ml	Infusioneste, liuos	Laskimoon
Bulgaria	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgaria, 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd, fl.8	Tavanic	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgaria, 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd, fl.8	Tavanic	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Bulgaria	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgaria, 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd, fl.8	Tavanic	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Kypros	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 – Nicosia, Kypros	Tavanic	250mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 – Nicosia, Kypros	Tavanic	500mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 – Nicosia, Kypros	Tavanic	5mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Tsekin tasavalta	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 Tsekin tasavalta	Tavanic i.v.	5mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Eesti	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Eesti	Tavanic	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Eesti	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Eesti	Tavanic	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Eesti	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Eesti	Tavanic	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Suomi	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Suomi	Tavanic	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Suomi	Tavanic	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Suomi	Tavanic	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris Ranska	TAVANIC 250 mg comprimé pelliculé sécable	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris Ranska	TAVANIC 500 mg comprimé pelliculé sécable	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris Ranska	TAVANIC5 mg/ml solution pour perfusion	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Saksa	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Saksa	Tavanic 250 mg Filmtabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Saksa	Tavanic 500 mg Filmtabletten	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Saksa	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Saksa	Tavanic 5 mg/ml Infusionslösung	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Kreikka	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea - Athens GR- Kreikka	Tavanic	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea - Athens GR- Kreikka	Tavanic	500mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea - Athens GR- Kreikka	Tavanic	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Unkari	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Unkari	Tavanic	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Unkari	Tavanic	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Unkari	Tavanic	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti	Tavanic 250mg film-coated tablets	250mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti	Tavanic 500mg film-coated tablets	500mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Italia	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Italia	TAVANIC	250mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Italia	TAVANIC	500mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Italia	TAVANIC	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Liettua	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Liettua	Tavanic	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Liettua	Tavanic	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Liettua	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Liettua	Tavanic	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgia	Tavanic 250 mg comprimés pelliculés	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgia	Tavanic 500 mg comprimés pelliculés	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgia	Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirotta, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 250mg film coated tablets	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirotta, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 500mg film coated tablets	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirotta, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Alankomaat	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D- E, 2803 PE Gouda, Alankomaat	Tavanic 250	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Alankomaat	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D- E, 2803 PE Gouda, Alankomaat	Tavanic 500	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D- E, 2803 PE Gouda, Alankomaat	Tavanic IV	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Puola	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Saksa	Tavanic 250	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Saksa	Tavanic 500	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Saksa	Tavanic	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Portugali	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Portugali	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Slovakia	sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slovakia	Tavanic 500mg	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slovakia	Tavanic i.v. 500mg	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Slovenia	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Slovenia	Tavanic 250 mg filmsko obložene tablete	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Slovenia	Tavanic 500 mg filmsko obložene tablete	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Slovenia	Tavanic 5mg/ml raztopina za infundiranje	5mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Espanja	Sanofi-aventis, S.A. Josep Pla, 2 08019 – Barcelona Espanja	Tavanic 500 mg comprimidos recubiertos con película	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Espanja	Sanofi-aventis, S.A. Josep Pla, 2 08019 – Barcelona Espanja	Tavanic 5 mg/ml solución para perfusión	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Ruotsi	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Ruotsi	Tavanic	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Ruotsi	Tavanic	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Ruotsi	Tavanic	5 mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon
Iso-Britannia	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Iso-Britannia (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Iso- Britannia)	Tavanic 250mg film-coated tablets	250mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

EU/ETA-Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Iso-Britannia	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Iso-Britannia (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Iso-Britannia)	Tavanic 500mg film-coated tablets	500mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Iso-Britannia (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Iso-Britannia)	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Infuusioneste, liuos	Laskimoon

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perustelut myyntilupien ehtojen muutoksille

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Femaraa ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

Tavanic (levofloksasiini) on synteettinen, fluorokinolonien luokkaan kuuluva bakteerilääke. Se on raseemisen lääkeaineen, ofloksasiinin S(-)-enantiomeeri. Muiden antibakteeristen fluorokinolonien tavoin levofloksasiini inhiboi DNA-synteesiä vaikuttamalla DNA/DNA-gyraasikompleksiin ja topoisomeraasi IV:iin.

Levofloksasiini on laaja *in vitro* antibakteerinen spektri, johon kuuluu Gram-positiivisia organismeja, kuten *Streptococcus pneumoniae* resistenssifenotyypistä riippumatta, metisilliiniherkät *Staphylococcus aureus* and *Streptococci* -lajit, vaikeasti eristettävät Gram-negatiiviset bakteerit, kuten *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ja *Enterobacteriaceae*, kuten *Escherichia coli* and *Klebsiella*-lajit, and epätavallisia infektiota aiheuttavat organismit, kuten *Legionella*, *Mycoplasma* and *Chlamydomphila*. Siksi levofloksasiini tehoaa monenlaisia, sivuontelotulehdusta, pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillistä pahenemista (acute exacerbation of chronic bronchitis, AECB), avohoitokeuhkokuumetta, virtsatieinfektioita sekä ihon ja pehmytkudosten infektiota yleisesti aiheuttavia patogenejä vastaan.

Levofloksasiinin tämänhetkiset käyttöaiheet ovat hengitystieinfektiot, ihon ja pehmytkudosten infektiot, komplisoidut ja ei-komplisoidut virtsatieinfektiot sekä krooninen, bakteeriperäinen prostatiitti. Levofloksasiinin käyttöaiheisiin kuuluu myös joitakin epätyypillisiä infektiota, kuten urosepsis, ruoansulatuskanavan infektiot ja hepatobiliaariset infektiot, pernaruton hoito ja sairaalapneumoniitit. Tässä yhdenmukaistamismenettelyssä myyntiluvan haltija vaati (rajoitettua) hengitystieinfektioiden, ihon ja pehmytkudosten infektioiden, komplisoitujen ja ei-komplisoitujen virtsatieinfektioiden, kroonisen bakteeriperäisen prostatiitin ja pernaruttohoidon käyttöindikaatioita mukana pidettäväksi.

Maailmanlaajuisesti levofloksasiini hyväksyttiin ensin Japanissa vuonna 1993 ja Yhdysvalloissa vuonna 1996. EU:n alueella levofloksasiini sai myyntiluvan ensimmäisenä Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuonna 1997, minkä jälkeen se hyväksyttiin yhdessätoista muussa jäsenvaltiossa, Itävalta, Belgia, Tanska, Suomi, Saksa, Irlanti, Italia, Luxemburg, Alankomaat, Portugali ja Espanja, keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta Yhdistyneen kuningaskunnan toimissa viitejäsenvaltiona. Tavanic on hyväksytty lisäksi kansallisesti kolmessatoista muussa jäsenvaltiossa: Bulgaria, Kypros, Tšekin tasavalta, Viro, Ranska, Kreikka, Unkari, Liettua, Malta, Puola, Slovakia, Slovenia ja Ruotsi.

Tavanicia on saatavana kalvopäällysteisinä tabletteina (250 ja 500 mg) sekä infuusioliuoksena (5 mg/ml, pakkauskoot 250 mg / 50 ml ja 500 mg / 100 ml). Joissakin maissa oli lisäksi hyväksytty 750 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ja infuusioliuos 750 mg / 150 ml. Tämä vahvuus ja pakkauskoko liittyvät sairaalapneumoniaan, jota myyntiluvan haltija ei vaatinut otettavaksi mukaan tähän yhdenmukaistamismenettelyyn. Tämän menettelyn kuluessa myyntiluvan haltija peruutti vapaaehtoisesti 750 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja koskevan myyntiluvan ja muutti infuusioliuosten myyntilupien ehtoja poistamalla niistä 150 ml:n pakkauskoon. Näin ollen tämän lausuntopyyntömenettelyn tuloksissa ei ole ollenkaan mukana levofloksasiini 750 mg:n arviointia.

Koska Tavanic on joissain maissa hyväksytty keskinäisellä tunnustamismenettelyllä ja toisissa kansallisella menettelyllä, sen tuotetiedoissa on havaittu eriäviä tietoja. Siksi Tavanic otettiin mukaan tuotetietojen yhdenmukaistamista vaativien tuotteiden luetteloon, jonka keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinaatioryhmä (CMD(h)) laati muutetun Direktiivin 2001/83/EY 30(2) artiklan mukaisesti. Jäsenvaltioiden yllä mainittua tuotetta ja sen muita kauppanimiä koskevista, eriävistä kansallisista hyväksymispäätöksistä johtuen Euroopan komissio ilmoitti lääkevalmistekomitean/Euroopanlääkeviraston sihteeristölle virallisesta, muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesta lausuntopyyntömenettelystä kansallisesti hyväksytyjen tuotetietojen eroavuuksien poistamiseksi, ja sitä kautta eriävien tuotetietojen yhdenmukaistamiseksi koko Euroopan unionin alueella.

Valmisteyhteenvedon yhdenmukaistamisessa otettiin huomioon kaikki EU:n relevantit terapeuttiset ja sääntelevät ohjeet. Myyntiluvan haltijan esittämässä ehdotuksessa otettiin huomioon uusin tieteellinen aineisto, myös turvallisuustiedote (valmisteyhteenvedon turvallisuutta koskevien kohtien yhdenmukaistaminen: kohdat 4.3–4.9), joka hyväksyttiin huhtikuussa 2011 turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyn tuloksena, fluorokinolonien hiljattaiset turvallisuuskatsaukset ja uusi maailmanlaajuinen fluorokinolonien turvallisuutta koskeva aineisto.

Alla luodaan katsaus eri valmisteyhteenvedon kohtia yhdenmukaistettaessa käytyjen keskustelujen pääkohtiin.

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Hengitystieinfektiot

Levofloksasiini on hyväksytty käytettäväksi kolmen yleisimmän hengitystieinfektion hoitoon. Ne ovat akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus, pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen ja avohoitopneumonia. Tärkeimmät patogeenit näissä käyttöaiheissa ovat *S. pneumoniae*, *H. influenzae* sekä avohoitopneumoniassa lisäksi solunsisäiset/epätyypilliset bakteerit. Sairaalapneumonia on myös hengitystieinfektio, jonka hoitoon levofloksasiini oli hyväksytty kahdessa jäsenmaassa. Kuten alla on lyhyesti esitetty, myyntiluvan haltija ei hae sairaalapneumoniakäyttöaiheelle jatkoa.

Akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus

Tämä käyttöaihe on hyväksytty levofloksasiinitableteille yhtä lukuunottamatta kaikissa yllämainituissa maissa kansallisen tai keskinäisen tunnustusmenettelyn kautta.

Kaikissa keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa "Akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus" on käyttöaiheiden luettelossa, ja siihen liittyy tarkennus "(diagnosoitu asianmukaisesti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaisesti)". Kolme päätutkimusta tukee tätä käyttöaihetta, joka on hyväksytty Euroopan unionissa vuodesta 1997 lähtien. Tärkein syy tämän käyttöaiheen vastustamiseksi oli, että yhdessä mainituista tutkimuksista sivuontelotulehduksen kliinistä diagnoosia tukevan röntgentutkimuksen kriteerejä ei ollut selkeästi määritelty. Tämän vuoksi yksi jäsenvaltio ei hyväksynyt tätä käyttöaihetta.

Tämän jälkeen myyntiluvan haltija on suorittanut viisi lisätutkimusta. Kliinisessä hoitotyössä yleisimmin sivuontelotulehdukseen määrätyt antibiootit ovat beetalaktaameja (amoksisilliini klavulaanihapon kanssa tai ilman sitä, oralliset toisen ja kolmannen polven kefalosporiinit), makrolidit ja fluorokinolonit pneumokokkeja vastaan. Makrolidien rooli on monissa maissa kuitenkin dramaattisesti pienentynyt lisääntyneestä *S. pneumoniae* -resistenssistä johtuen. Nykyiset hoito-suositukset suosittelivat yleensä antipneumokokkifluorokinoloneja vakavaan akuuttiin bakteeriperäiseen sivuontelotulehdukseen tai kun aiempi hoito on epäonnistunut tai kun infektiin liittyy resistentti pneumokokki.

Tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella, ottaen huomioon nykyiset hoitosuositukset ja ottaen huomioon myös muiden fluorokinolonivalmisteiden valmisteyhtenvetojen tätä hoitoaihetta koskevat sanamuodot, myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa rajoittavaa sanamuotoa:

Akuutti sivuontelotulehdus (diagnosoitu asiaankuuluvasti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaisesti) vakavissa tapauksissa, kun on olemassa komplikaatioiden riski (kuten otsaontelotulehdus, kitaluun sinuiitti, seulalokerostotulehdus tai pansinuiitti), tai kun kyseessä on bakteeriresistenssi yleisesti käytetyille infektiolääkkeille, tai sitä epäillään (potilaan anamneesin tai kansallisten ja/tai alueellisten resistenssitetöjen perusteella), tai jos aiempi infektiolääkehoito ei ole tehonnut.

Yleisluontoinen, huomioonotettava näkökohta on, että sivuontelotulehdus ei yleensä ole vakava infektio ja siihen liittyy korkea spontaanisti parantuneiden osuus (90 %). Koska tämän tyyppisten infektioiden spontaani parantuminen on yleistä, vakavamman akuutin bakteeriperäisen sivuontelotulehduksen lume- tai verrokkilääkkeeseen verrattuna parempi tulosaineisto välttämätön edellytys hoidon moniin riskeihin nähden suuremman hyödyn saavuttamiseksi. Hyötyjen ja riskien yhtäläinen painoarvo on hyväksyttävää vain tilanteissa, joissa beetalaktaameja, doksisykliiniä tai makrolideja ei voida käyttää hoito niillä on mistä tahansa syystä epäonnistunut. Yllämainituissa tutkimuksissa ei pystytty ratkaisemaan tätä ongelmaa, sillä ne eivät olleet lumekontrolloituja. Komitea toi esiin toisella fluorokinolonilääkkeellä tehdyn lumekontrolloidun tutkimuksen, jossa kliinisen vasteen osalta ei pystytty osoittamaan valmisteen paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna.

Näin ollen myyntiluvan haltijan toimittamien, akuuttia bakteeriperäistä sivuontelotulehdusta koskevien tehokkuustietojen, farmakokineettisten/farmakodynaamisten näkökohtien ja levofloksasiinin laajan riskiprofiilin perusteella päätettiin, että akuutin bakteeriperäisen

sivuontelotulehduksen hoitoindikaation sanamuodon tulisi myötäillä muille fluorokinolonilääkkeille hyväksytyjä sanamuotoja.

Myyntiluvan haltija myöntyi siihen, että Tavanic kalvopäällysteisiä tabletteja käytetään akuutin bakteeriperäisen sivuontelotulehduksen hoitoon aikuisilla vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

Pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen (acute exacerbation of chronic bronchitis, AECB)

Tämä hoitoaihe on hyväksytty levofloksasiinitableteille kaikissa yllämainituissa jäsenvaltioissa, joko kansallisen menettelyn tai keskinäisen tunnustusmenettelyn kautta. Kolme pää tutkimusta tukee tätä käyttöaihetta. Yhdeksän lisätutkimusta (ja yksi rekisteröintitutkimusten tietojen uudelleenanalysointi) on nyt myös saatu käytettäväksi. Levofloksasiinia on tutkittu laajoissa kontrolloiduissa AECB-tutkimuksissa, joissa on käytetty aktiivista verrokivalmistetta. Lumekontrolloituja tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty. Vaikka levofloksasiinia ei pidetäkään parhaana lääkkeenä AECB:n hoitoon, sitä suositellaan yhtenä mahdollisena hoitovaihtoehtona, kun äkillistä pahenemista tapahtuu usein ja kun kyseessä on vakava krooninen keuhkohtaumatauti. Beetalaktaamit, makrolidit ja fluorokinolonit ovat yleisimpiä AECB:n hoidossa käytettyjä antibiootteja. Fluorokinolonit ovat erityisen hyödyllisiä vakavissa tapauksissa, koska ne kattavat sekä Gram-negatiiviset organismit että yleisemmät bakteerit, *H. influenzae* ja *S. pneumoniae*.

The European Respiratory Society (ERS, 2005) ehdottaa levofloksasiinia vaihtoehtoiseksi antibiootiksi sekä sairaalassa että avohoidossa hoidettavalle AECB:lle, kun *P. aeruginosa* -riskitekijöitä ei ole. Tässä tapauksessa "vaihtoehtoinen" on määritelty seuraavasti: käytetään, kun potilas on yliherkkä suositetulle lääkkeelle tai kun hoidettavan populaatiossa esiintyy laajalti kliinisesti relevanttia resistenssiä.

The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) kannattaa suosituksia "Guideline for the management of adult lower respiratory tract infections", joissa kinolonit on asetettu toissijaiseksi hoidoksi, kun havaitaan relevanttia pneumokokkiresistenssiä amoksisilliinille ja tetrasykliineille, tai vakavissa intoleranssitapauksissa.

Tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella, ottaen huomioon nykyiset hoitosuositukset ja ottaen huomioon myös muiden fluorokinolonivalmisteiden valmisteyhteenvetojen tätä hoitoaihetta koskevat sanamuodot, myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa rajoittavaa sanamuotoa:

Pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen (diagnosoitu asiaankuuluvasti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaisesti) potilailla, joilla on taustalla vakava krooninen keuhkohtaumatauti ja/tai muita riskitekijöitä, tai kun kyseessä on bakteeriresistenssi yleisesti käytetyille infektiolääkkeille, tai sitä epäillään (potilaan anamneesin tai kansallisten ja/tai alueellisten resistenssitietojen perusteella), tai jos aiempi infektiolääkehoito ei ole tehonnut.

Tämän käyttöaiheen ehdotetun yhdenmukaistetun sanamuodon ajateltiin ilmentävän paremmin Euroopan hoitosuosituksia kokonaisuudessaan. Koska AECB voi kuitenkin olla vähemmän vakava infektio johon liittyy korkea spontaanien paranemisien määrä ja jossa bakteerilöydös tehdään vain 50 % kaikista äkillisistä pahenemisista ja jotta nykyisiä hoitosuosituksia ilmennettäisiin paremmin, myyntiluvan haltija myöntyi seuraavaan yhdenmukaistamiseen EU:ssa:

Tavanic kalvopäällysteisiä tabletteja käytetään akuutin AECB:n hoitoon aikuisilla vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

Avohoitopneumonia

Neljän avaintutkimuksen perusteella tämä hoitoaihe on hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa. Avohoitopneumonian hoitoon on hyväksytty sekä levofloksasiinitabletit että levofloksasiinin laskimonsisäisesti annettava formulaatio. Tämän hoitoaiheen EU:ssa hyväksymisen jälkeen on ilmestynyt 22 lisätutkimusta, mukana 4 hiljattaista tutkimusta, joissa levofloksasiinia on käytetty verrokivalmisteena tigesykliinille (2 tutkimusta), doksisykliinille (yksi tutkimus) ja nemonoksasiinille (yksi tutkimus). Kaiken kaikkiaan levofloksasiinin osoitettin olevan vähintään yhtä tehokkaan kuin muut ensilinjan hoitovaihtoehtokin, esim. suonensisäinen keftriaksoni ja/tai oraali kefuroksimi aksetil plus makrolidit sekä myös amoksisilliini/klavulaanihappo.

Antibioottien käyttö avohoitopneumonian hoidossa on hyväksytty, ja se aloitetaan yleensä empiirisesti, jolloin katetaan tyypilliset organismit joko epätyypillisten organismien kanssa tai ilman niitä. Antibioottihoito voidaan myöhemmin viljelytulosten ja kliininen vasteen valossa muuttaa. Potilaat, joilla on avohoitopneumonia ja jotka ovat kohtalaisen sairaita tai vakavasti sairaita, otetaan yleensä sairaalahoitoon. Beetalaktaamit, makrolidit ja antipneumokokkifluorokinolonit ovat useimmin käytettyjä antibiootteja avohoitopneumonian hoidossa, joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona, potilasriskeistä ja taudin vakavuudesta riippuen.

Avohoitopneumonian hoitosuositukset ovat monimutkaisemmat kuin muiden hengitystieinfektioiden, sillä niissä otetaan huomioon useita kriteerejä kuten ikä ja/tai komorbiditeetit, taudin vakavuus ja taudin hallinta avohoidossa tai sairaalahoidossa. Eurooppalaisissa hoitosuosituksissa levofloksasiinia suositellaan vaihtoehtoantibioottina, mutta mahdollisesti myös ensilinjan lääkityksenä maissa, joissa on laajaa kliinisesti relevanttia resistenssiä ensilinjan lääkkeille.

Määritelläkseen levofloksasiinin roolin tässä käyttöaiheessa suppeammin, myyntiluvan haltija ehdotti aluksi seuraavaa yhdenmukaistettua sanamuotoa tableteille ja suonensisäiselle liuokselle:

Avohoitopneumonia potilailla, joilla on lisäriskitekijöitä tai jotka vaativat sairaalahoitoa, tai kun kyseessä on bakteeriresistenssi yleisesti käytetyille infektiolääkkeille, tai sitä epäillään (potilaan anamneesin tai kansallisten ja/tai alueellisten resistenssitietojen perusteella), tai jos aiempi infektiolääkehoito ei ole tehonnut.

Tämä rajoitettu käyttöaihe myötäilee nykyisiä EU:n hoitosuosituksia, joiden mukaan fluorokinoloneja ei yleisesti ottaen suositella ensilinjan hoitovaihtoehtona. Myyntiluvan haltija oli samaa mieltä siitä, että myös levofloksasiinin sanamuodon pitäisi myötäillä muiden fluorokinolonien sanamuotoa. Siksi päätettiin, että sekä tablettimuotoisen että laskimonsisäisen Tavanicin valmisteyhteenvedoissa ilmaistaan, että Tavanicia käytetään avohoitopneumonian hoitoon aikuisilla vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

Ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Tämä käyttöaihe on hyväksytty yhtä lukuunottamatta kaikissa jäsenmaissa sekä tableteille että laskimonsisäiselle formulaatiolle. Hoitoaihetta ei hyväksytty yhdessä jäsenmaassa seuraavista syistä: päätöksimuksissa (viisi tutkimusta) ei käytetty tavanomaista verrokkivalmistetta; ei-komplisoitujen ihon ja pehmytkudoksen infektioiden hoitoon fluorokinolonin hoitoa ei pidetä asianmukaisena, ja komplisoituneiden ihon ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa tulokset eivät selkeästi suosineet levofloksasiinia.

On huomionarvoista, että fluorokinoloneja, levofloksasiini mukaanlukien, ei pidetä käypänä hoitona stafylokokki- ja streptokokki-infektioille. Paras hoito on edelleen penisilliin (paitsi MRSA:n [metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus*] ollessa kyseessä). Useimmat MRSA-isolaatit ovat resistenttejä levofloksasiinille. Nämä näkökohdat huomioon ottaen ja koska vain harvat saatavilla olevat hoitosuositukset tällä hetkellä suosittelivat fluorokinoloneja vain spesifisten ja komplisoitujen tilojen, esim. usean Gram-negatiivisen organismin aiheuttaman infektioiden hoitoon, myyntiluvan haltija suostui muuttamaan alkuperäistä ehdotustaan ("Ihon ja pehmytkudoksen infektiot, kun normaalisti suositeltua bakteerilääkitystä ei pidetä asianmukaisena tämän infektioiden hoitoon") kuvastamaan nykyistä käytäntöä, jonka mukaan levofloksasiinia tulisi *käyttää* vain komplisoitujen ihon ja pehmytkudoksen infektioiden hoidossa vaihtoehtoisena hoitona (eli toisen linjan hoitona), kun suositusten mukainen bakteerilääkitys ei tule kyseeseen tämän infektioiden hoidossa.

Lisäksi valmisteyhteenvedon varoitusosassa mainitaan nyt MRSA:n resistenssi myös fluorokinoloneille, kuten levofloksasiinille.

Virtsatieinfektiot

Komplisoitujen virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti

Komplisoitujen virtsatieinfektioiden, mukaan lukien pyelonefriitti, hoitoaihetta on haettu ja se on hyväksytty kaikissa EU-jäsenmaissa paitsi yhdessä, jossa vain käyttöaihe *akuutti pyelonefriitti* hyväksyttiin.

Kaiken tämän hetkisen tiedon arviointiin perustuen myyntiluvan haltija ehdotti sanamuodon yhdenmukaistamista siten, että levofloksasiinitabletteja ja laskimonsisäistä liuosta suositeltaisiin pyelonefriitin ja komplisoitujen virtsatieinfektioiden hoitoon ottaen samalla huomioon antibakteeristen lääkkeiden harkittua käyttöä koskevat viralliset ohjeet. Lisäksi päätettiin, että eurooppalaiset hoitosuosituksot tulisi ottaa huomioon. Niissä kinoloneja suositellaan ensilinjan hoitona vain, jos E. colin resistenssin yleisyys on alle 10 %. (E. coli aiheuttaa 70–80 % kaikista Gram-negatiivisten organismien aiheuttamista virtsatieinfektioista.) Siksi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisättiin erityinen varoitus E. colin tyyppillisestä florokinoloniresistenssistä.

Ei-komplisoidut virtsatieinfektiot

Ei-komplisoitujen virtsatieinfektioiden käyttöaihe on hyväksytty 250 mg:n levofloksasiinitableteille kolmea lukuunottamatta kaikissa jäsenvaltioissa. Tutkimuksista tärkein oli LOFBO-UTI-060: Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin oraalisen levofloksasiinin turvallisuutta ja tehoa Floxinin (ofloksasiini) vastaaviin hoidettaessa naisten ei-komplisoituja virtsatieinfektioita.

Tähän tutkimukseen osallistui vain virtsarakon tulehdusta sairastavia potilaita, ei ei-komplisoitua pyelonefriittiä sairastavia, vaikka jälkimmäiset kuuluvatkin mukaan "ei-komplisoitujen virtsatieinfektioiden" luokkaan. Koska ei-komplisoitu virtsatieinfektio on määritelty akuuttina virtsarakontulehduksena ja akuuttina pyelonefriittinä, myyntiluvan haltija ehdotti tämän indikaation yhdenmukaistamista muuttamalla se käyttöaiheeksi "ei-komplisoitu virtsarakontulehdus", mikä kuvastaisi paremmin tutkimuksessa käytettyä potilasaineistoa. Resistenssien suhteen sovittiin myös viittauksesta varoituksia sisältävään kohtaan.

Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti

Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti (tai "prostatiitti") on levofloksasiinille hyväksytty käyttöaihe kahta lukuunottamatta kaikissa jäsenvaltioissa. Tärkein tutkimus oli CAPSS-101, laaja rekisteröintitutkimus, jossa levofloksasiinin osoitettiin olevan samanaroinen siprofloksasiinin kanssa hyvin dokumentoidun kroonisen bakteeriperäisen prostatiitin hoidossa, ja näitä tietoja täydentää sittemmin tehdyt kaksi julkaistua tutkimusta.

Hoitoaihe on hyväksytty sekä levofloksasiinitableteille että levofloksasiinin laskimonsisäisesti annettavalle formulaatiolle. Valmisteyhteenvedon prostatiitti-indikaation yhdenmukaistetuksi sanamuodoksi hyväksyttiin: "Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti"

Inhalaatioanthrax

Tämä käyttöaihe hyväksyttiin yhdessä jäsenvaltiossa sekä tableteille (altistumisen jälkeinen pernaruton ehkäisy ja hoito) ja laskimonsisäiselle liuokselle (pernaruton hoito) vuodesta 2001 kansallisten suositusten mukaisesti. Myyntiluvan haltija toimitti kaiken saatavilla olevan tiedon tälle hoitoaiheelle, eli *in vitro* -tietoja, ei-kliinisiä tietoja, farmakokineettistä aineistoa sekä Yhdysvaltojen Centers for Disease Control and Prevention -organisaation julkaisemia tietoja ja ehdotti yhdenmukaistetun käyttöaiheen sanamuodon. Koska pernarutto on hengenvaarallinen varsinkin, kun tartunta tapahtuu inhalaation kautta, sovittiin seuraavasta yhdenmukaistetusta sanamuodosta:

Tabletit – *Inhalaatioanthrax: altistumisen jälkeinen ehkäisy ja hoito*

IV-liuos – *Inhalaatioanthrax: hoito*

Lisäksi sovittiin varotoimien lisäämisestä pernaruton hoidon varalta kohtaan 4.4. Näihin kuuluu kehoitus konsultoida kansallisia ja/tai kansainvälisiä konsensusasiakirjoja.

Yhdenmukaistetut hoitoaiheet Tavanicin kalvopäällysteisille tableteille 250 mg ja 500 mg ja infuusioliuokselle 5 mg/ml on päätetty seuraavasti:

Tavanic, kalvopäällystetyt tabletit, 250 mg ja 500 mg

Tavanic on tarkoitettu seuraavien aikuisten infektioiden hoitoon (katso kohta 4.4 ja 5.1):

- *Akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus*
- *Pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen*
- *Avohoitopneumonia*
- *Komplisoidut ihon ja pehmytkudoksen infektiot*

Yllä mainituissa infektioiden Tavanicia tulisi käyttää vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

- Pyelonefriitti ja komplisoidut virtsatieinfektiot (katso kohta 4.4)
- Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti
- Ei-komplisoitu virtsarakontulehdus (katso kohta 4.4)
- Inhalaatioanthrax: altistumisen jälkeinen ehkäisy ja hoito (katso kohta 4.4)

Tavanicia voidaan käyttää myös täytentämään hoito potilailla, joiden tila on parantunut ensimmäisenä hoitona käytetyn suonensisäisen levofloksasiinin kanssa.

Virallisiin ohjeisiin antibakteeristen aineiden asianmukaisesta käytöstä tulisi kiinnittää huomiota.

Tavanic, infuusioliuos, 5 mg/ml

Tavanic infuusioliuos on tarkoitettu seuraavien aikuisten infektioiden hoitoon (katso kohta 4.4 ja 5.1):

- Avohoitopneumonia
- Komplisoidut ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Yllä mainituissa infektioiden Tavanicia tulisi käyttää vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

- Pyelonefriitti ja komplisoitu virtsatieinfektio (katso kohta 4.4)
- Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti
- Inhalaatioanthrax: altistumisen jälkeinen ehkäisy ja hoito (katso kohta 4.4)

Virallisiin ohjeisiin antibakteeristen aineiden asianmukaisesta käytöstä tulisi kiinnittää huomiota.

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Useimmille hyväksytyistä hoitoaiheista annostus oli yhdenmukaista käytännössä kaikissa jäsenmaissa, ja myyntiluvan haltija ehdotti seuraavia annossuosituksia:

- Akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus (vain tabletit): 500 mg kerran päivässä 10–14 päivän ajan;
- Akuutti AEBC (vain tabletit): 250–500 mg kerran päivässä 7–10 päivän ajan;
- Avohoitopneumonia (tabletit ja IV-liuos) 500 mg kerran tai kahdesti päivässä 7 – 14 päivän ajan;
- Pyelonefriitti ja komplisoitu virtsatieinfektio (tabletit ja IV-liuos): 250–500 mg kerran päivässä 7–10 päivän ajan;
- Ei-komplisoitu virtsarakon tulehdus (vain tabletit): 250 mg kerran päivässä 3 päivän ajan;
- Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti (tabletit ja IV-liuos): 500 mg 28 päivän ajan;
- Komplisoidut ihon ja pehmytkudoksen infektiot (tabletit): 250 mg kerran päivässä tai 500 mg kerran tai kahdesti päivässä 7–14 päivän ajan;
- Komplisoidut ihon ja pehmytkudoksen infektiot (IV-liuos): 500 mg kahdesti päivässä;

Muita epä johdonmukaisuuksia ei havaittu tässä kohdassa, mitä tulee erityisryhmiin: munuaisten vajaatoiminta ja/tai ikääntyneet.

Ehdotetusta yhdenmukaistetusta pienemmästä annoksesta AEBC:n sekä komplisoitujen ihon ja pehmytkudosten infektioiden hoidossa keskusteltiin lisää levofloksasiinin farmakokineettisen/farmakodynaamisen profiilin, infektion luonteen ja todennäköisimmän bakteeriperäisen aiheuttajan pohjalta. Tämän suhteen huomioitiin, että kerran päivässä oraalisesti annetun 500 mg:n annoksen korkein plasmakonsentraatio (C_{max}) on 5–6 mg/l ja C_{max}/MIC -suhde on 10–12 ja AUC noin 50 mg.h/l, mikä vastaa AUC/MIC -suhdetta 50–100. Nämä pitoisuuden takaavat riittävän bakterisidisen aktiivisuuden bakteerikannoille, joiden herkkyys on korkeintaan tasolla 0,5–1 mg/l. Tämä riittää useimmille infektiotaudeille (hengitystiet ja iho), jotka on lueteltu levofloksasiinin käyttöaiheissa. Kirjallisuuden suositusten mukaan C_{max}/MIC=10 ja AUC/MIC=100 edustavat nopeaa bakteriosidista aktiivisuutta. Näin ollen AEBC:n ja komplisoitujen ihon ja pehmytkudoksen infektioiden annostusta muutettiin vastaavasti, ja 250 mg kerran päivässä poistettiin.

Lisäksi sovittiin muutoksesta pyelonefriitin ja komplisoitujen virtsatieinfektioiden hoidon kestossa niin, että ne olisivat samoilla linjoilla European Association of Urology -järjestön (EAU) 2010 hoitosuosituksen kanssa: akuutin ei-komplisoidun pyelonefriitin levofloksasiinihoidon kestoksi vaihdettiin 7–10 päivää ja vakaville tapauksille 7–14 päivää (IV, jota seuraa mahdollinen vaihto oraalilääkitykseen) (EAU hoitosuositukset 2010).

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Eroavuudet tässä kohdassa koskivat raskaudenaikaista käyttöä ja glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutosta (eroavuudet yhdellä jäsenvaltiolla). Käyttö raskauden aikana päätettiin pitää tässä kohdassa. Mitä tulee vasta-aiheisuuden G6PD-puutoksesta kärsivillä potilailla, päätettiin, että tämä suhteellinen vasta-aihe pidetään valmisteyhteenvedon varoituskohdassa, koska tämän olivat hyväksyneet kaikki paitsi yksi jäsenmaa.

Lisäksi tämä kohta valmisteyhteenvedossa päivitettiin ilmentämään turvallisuusprofiilia, joka hyväksyttiin huhtikuussa 2011 turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyn tuloksena.

Kohta 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämän kohdan yksittäisissä kappaleissa on jäsenvaltiokohtaisia eroja. Tarkasteltiin turvallisuus profiili (core safety profile, CSP), joka oli hyväksytty huhtikuussa 2011 turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyn tuloksena. Tärkeimmät erot tässä lääkevalmistekomitean hyväksymässä kohdassa on lueteltu alla.

Pneumokokkaalista pneumoniaa koskeva varoitus poistettiin, sillä vastaava tieto oli jo kohdassa 4.1: levofloksasiinia tulee harkita ainoastaan vaihtoehtoisena hoitona näissä tapauksissa. Lisäksi informaatio yhdistelmähoidosta, jota saatetaan tarvita *P. aeruginosan* aiheuttamissa sairaalainfektioissa, jätettiin pois, sillä sen ei katsottu kuuluvan tähän kohtaan. Lisäksi sanamuoto on harhaanjohtava, sillä se antaa ymmärtää, että monoterapia on normaalisti käytetty hoito.

Varoitus tarpeesta diagnosoida akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus ja AECB riittävästi ennen levofloksasiinin käyttöä lisättiin. Kuten jo mainittiin, *E. coli*n fluorokinoloniresistenssi ja lääkkeen määrääjän tarve ottaa huomioon paikallinen resistenssin yleisyys otettiin mukaan tähän kohtaan.

Varotoimet inhalaatioantraxin käytössä siirrettiin kohdasta 5.1 tähän kohtaan: Lääkkeen määrääjiä varoitetaan tarpeesta saada lisäohjausta tässä tilanteessa.

Varoitusta tendiniitistä ja jänteen repeämästä muutettiin ilmaisemaan, että tendiniitin ja jänteen repeämän riski kasvaa potilailla, jotka saavat 1000 mg valmistetta päivittäin. Tämä muutos perustuu uuteen analyysiin, joka osoittaa, että iäkkäät saavat herkemmin jänneaurioita, jos päivittäisannos on 1000 mg verrattuna 750 mg päivittäisannokseen. Perusteena ovat myös epidemiologiset tutkimukset ja lisäriski munuaisen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joiden annostusta ei säädetä, ja fluorokinolonien annoksesta riippuvan sytotoksisuuden biologinen uskottavuus. Kaikki yllämainitut löydökset viittaavat siihen, että 1000 mg:n päivittäisannos on lisäriski jänneaurioille.

Varoitus myastenia gravisin pahenemisesta, joka on mukana turvallisuusprofiilissa, muutettiin myyntiluvan haltijan tämän lausuntopyyntömenettelyn aikana esittämän kumulatiivisten turvallisuusraporttien katsauksen perusteella. Katsaus osoitti mahdollisen yhdeyden fluorokinoloniryhmän antibioottien ja erityisesti levofloksasiinin käytön ja myastenia gravisin pahenemisen välillä, vaikka tämän tapahtuman raportointitiheys on edelleen äärimmäisen pieni.

Ehdotettu yhdenmukaistettu, G-6-PD-puutosta koskeva varoitus sai tukea myyntiluvan haltijan toimittamasta, kaikkia G6PD-tapauksia koskevasta katsauksesta, eikä uutta tietoa löytynyt. Näiden potilaiden hemolyyttisiä anemiatapauksia suositeltiin seurattavaksi.

Myyntiluvan haltija ehdotti varoitusta vakavista vesikkelojen muodostumisreaktioista näiden reaktioiden vakavuuden vuoksi ja ottaen huomioon, että rakkulaiset ihomuutokset ovat jo mukana valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8.

Yhdenmukaistettua varoitusta dysglykemiasta muutettiin viimeaikoina raportoitujen, fluorokinolonilääkkeiden aiheuttamien hypoglyseemisten koomatapauksen valossa.

Varoitusta valolle herkistymisen estämiseksi muutettiin sisältämään suosituksia lisävarotoimia hoidon aikana ja 48 tunnin ajan hoidon loppumisen jälkeen.

Yhdenmukaistettua varoitus QT-ajan pidentymisestä muutettiin lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän 16. huhtikuuta päivittämien suositusten mukaisesti. Suositukset koskivat fluorokinoloneja ja QT-ajan pidentymistä.

Superinfektiovaroitusta, joka on mukana kaikkien antibakteisten valmisteiden tuotetiedoissa, muutettiin standardisamuodon mukaisesti tässä kohden.

Varoitus maksan ja sapen toimintahäiriöistä päivitettiin heijastamaan tämän hetkisiä todisteita, jotka viittaavat syy-seuraussuhteeseen levofloksasiiniin ja mahdollisesti kuolemaan johtavan hepatotoksisuuden välillä. Myyntiluvan haltija toimitti todisteet, ja niihin kuului kumulatiivinen katsaus kaikista hepatobiliaaristen sairauksien aiheuttamista kuolemista.

Varoitukseen alaotsikolla "vaikutus laboratoriokokeisiin" alla päivitettiin pääasiassa sisältämään *M. tuberculosis*ia koskeva lause, jota pidetään luokkamerkintänä ja joka on osa yrityksen perustietoja (Company Core Data Sheet, CCDS).

MAH myöntyi uuden, mahdollisia näön häiriöitä koskevan varoituksen lisäämiseen. Siinä todetaan, että näissä tapauksissa pitäisi mennä silmälääkəriin välittömästi. Saman asian tiimoilta, hiljattain julkaistusta epidemiologisesta tutkimuksesta käy ilmi, että fluorokinolonit lisäävät verkkokalvon irtoamisriskiä (OR 4,5).

4.6 Feriliteetti, raskaus ja imetys

Tätä kohtaa muutettiin lisäksi niin, että levofloksasiinihoidon aikaisen imetyksen vasta-aiheisuus mainitaan selkeästi ja että feriliteettiä koskeva tieto on samoilla linjoilla CHMP:n *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling, January 2009 kanssa*.

Kohta 4.8 – Haittavaikutukset

Lääkevalmistekomitea otti huomioon myyntiluvan haltijan tätä kohtaa koskevan ehdotuksen yhdenmukaistetuksi tekstiksi. Tuvallisuus profiilia tarkasteltiin harmonisoitaessa kansallisten Tavanicia koskevien valmisteyhteenvetojen haittavaikutusten luetteloa Esiintyvyyssluokitusta koskeva yleistehti ja markkinoille tulonjälkeisistä tiedoista saadut haittavaikutukset selkeytettiin ja useiden haittavaikutusten esiintyvyyksiä muutettiin. Metodi ja tilastollinen lähestymistapa sekä toimitetut tiedot tarkistettiin, ja lääkevalmistekomitea katsoi esiintyvyyssarvioiden olevan asianmukaisia.

Seuraavat uudet haittavaikutukset lisättiin tämän menettelyn kuluessa:

- *Hypoglykeeminen kooma*, yhdenmukaisesti yhtiön levofloksasiinia koskevien perusturvallisuustietojen, CCSI versio 4, kanssa, jotka toimitettiin osana PSUR 27:a;
- *Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu*, Yhdysvalloissa huhtikuussa 2012 levofloksasiinille tehtyjen merkintämuutosten mukaisesti; Näitä tapauksia tulisi seurata tarkasti ja käsitellä tulevissa PSUR:issa.
- *"Sydämen tykytys"* ja *"vasemman kammion takykardia, joka voi johtaa sydämenpysähdykseen"* tukevat kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ja myyntiluvan haltijan toimittama markkinoilletulon jälkeinen tieto.
- *Ligamentin repeämä*, myyntiluvan haltijan toimittaman katsauksen mukaisesti, jossa mahdollinen syy-seuraussuhde tunnistettiin joissakin tapauksissa vaihtoehtoisten selitysten puuttuessa, yhdessä biologisen uskottavuuden kanssa.

Lisäksi hepatotoksisuustietoja täydennettiin viittaamaan levotoksiiniin käytössä havaittuihin keltaisuuteen ja vakaviin maksavaurioihin, joissa on mukana *kuolemaan johtaneita* akuutin maksan vajaatoiminnan tapauksia, ensisijaisesti potilailla, joilla on vakava taustasairaus.

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

Lääkevalmistekomitea otti huomioon myyntiluvan haltijan ehdotuksen tähän kohtaan, ja päätti lisäksi useista muutoksista. Erityisesti taulukko European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -taitekohdista ja herkkien bakteerikantojen taulukko uudistettiin: Bakteroidien levofloksasiinille keskinkertaisesta herkkyydestä johtuen bakteroidilajeista jätettiin taulukkoon vain

B. fragilis. EUCAST-tiedot linjattiin tämän hetkisten EUCAST-tietojen mukaisesti. Lopuksi mainittakoon, että lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun sanamuodon kohdalle 5.1.

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin arvioimaan kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen kaikki muut kohdat ja ehdottamaan asianmukaisia muutoksia tekstin kohtiin, joissa oli eroavuuksia sekä joissakin tapauksissa luoda katsaus informaatiosta, joka jo on näissä kohdissa (esim. valmisteyhteenvedon kohdassa 5.2 tehtiin yhteenvedo levofloksasiinin jakaantumisesta kudoksiin).

Pakkausseloste

Valmisteyhteenvedoon tehtyjen muutosten seurauksena useita vastaavia muutoksia tehtiin pakkausselosteeseen. Lääkevalmistekomitea hyväksyi pakkausselosteen lopullisen sanamuodon. Yhdenmukaistamisen aiheuttamien muutosten laajuuden vuoksi pakkausseloste päätettiin lähettää luottavuustestaukseen tämän lausuntopyyntömenettelyn hyväksymisen jälkeen.

LAATU - MODULI 3

Myyntiluvan haltija toimitti ehdotuksen laatumodulin yhdenmukaistamiseksi. Kalvopäällysteisten tablettien ja infuusioliuoksen kehitystä, valmistamista ja kontrollia koskevat tiedot on esitetty tyydyttävästi. Testauksen perusteella tuotteen tärkeät laatuominaisuudet vaikuttavat yhtenäisiltä ja tasalaatuisilta, ja näistä voidaan puolestaan päätellä, että tuotteen pitäisi olla tyydyttävä ja teholtaan tasalaatuinen kliinisessä hoitotyössä.

Tietojen tarkastelun perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun modulin 3.

Perustelut myyntilupien ehtojen muutoksille

Yhteenvedona todetaan, että myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetut tuotetietoasiakirjat Tavanikin ja muiden kauppanimien kalvopäällysteisille tableteille ja infuusioliuoksille, ottaen huomioon farmaseuttiset muodot. Eryteisesti käyttöaiheet ja niihin liittyvät annossuositukset yhdenmukaistettiin.

Yhdenmukaistettu moduli 3 hyväksyttiin. Yllä olevan perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että Tavanikin ja muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on positiivinen, ja yhdenmukaistetut tuotetietoasiakirjat voidaan hyväksyä.

Ottaen huomioon, että

- Komitea tarkasteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaista arviointimenettelyä
- Komitea tarkasteli Tavanicin ja muiden kauppanimien valmisteyhteenvedoissa tunnistettuja eriävyyksiä, jotka koskivat kohtia käyttöaiheet, annostus ja antotapa sekä muita valmisteyhteenvedon kohtia
- Komitea käsitteli myyntiluvan haltijan ehdotetun yhdenmukaistamisen perusteiksi toimittamia tietoja tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, lääketurvatietoja ja julkaistua kirjallisuutta

- Komitea päätti hyväksyä myyntiluvan haltijan ehdotuksen valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistamiseksi.

Lääkevalmistekomitea on suositellut muutoksia myyntilupien ehtoihin, joihin liittyvät valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III Tavanicille ja muille kauppanimille (jotka on lueteltu liitteessä I).

Liite III

Valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste

Huom:

Nämä valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausselosteet vastaavat Euroopan komission päätöksentekohetkellä voimassa olevaa versiota.

Euroopan komission päätöksen jälkeen jäsenmaiden toimivaltaiset viranomaiset, yhteistyössä viitemaan kanssa, päivittävät tuotetietoja tarpeen mukaan. Siten nämä valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausselosteet eivät välttämättä vastaa ajan tasalla olevaa versiota.

VALMISTEYHTEENVETO

Harmaalla merkityt kohdat koskevat vain 500 mg (100 ml) pulloa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavanic 5 mg/ml infuusioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 ml infuusionestettä sisältää 250 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

100 ml infuusionestettä sisältää 500 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

50 ml infuusionestettä sisältää 7,9 mmol (181 mg) natriumia.

100 ml infuusionestettä sisältää 15,8 mmol (363 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, vihertävänkeltainen, isotoninen liuos, jonka pH on 4,3–5,3 ja osmolariteetti 282–322 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Avohoitokeuhkokuume
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot

Tavanicia voidaan käyttää edellä mainittujen infektioiden hoitoon vain, jos hoidon aloitukseen näissä infektioissa yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetään epäasianmukaisena.

- Pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4)
- Krooninen bakteeriprostatiitti
- Inhalaatiopernarutto: altistuksen jälkeinen estohoito ja infektion kuratiivinen hoito (ks. kohta 4.4).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tavanic-infuusioneste annetaan hitaana infuusiona laskimoon kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annostus riippuu infektion tyypistä ja vaikeusasteesta ja oletetun taudinaiheuttajan herkkyudesta. Potilaan voinnin mukaan alkuvaiheessa laskimoon annettavasta Tavanic-hoidosta voidaan siirtyä asianmukaiseen peroraaliseen hoitoon kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvedon mukaisesti. Parenteraaliset ja peroraaliset valmisteet ovat bioekvivalentteja, joten annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostus

Tavanic-infuusionesteen käytöstä voidaan antaa seuraavat annossuositukset:

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

Käyttöaihe	Vuorokausiannostus (vaikeusasteen mukaan)	Hoidon kokonaiskesto¹ (vaikeusasteen mukaan)
Avohoitokeuhkokuume	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vrk
Pyelonefriitti	500 mg kerran vuorokaudessa	7–10 vrk
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg kerran vuorokaudessa	7–14 vrk
Krooninen bakteeriprostatiitti	500 mg kerran vuorokaudessa	28 vrk
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa	7–14 vrk
Inhalaatiopernarutto	500 mg kerran vuorokaudessa	8 viikkoa

¹ Hoidon keston sisältyy sekä laskimoon annettava että peroraalinen hoito. Laskimoon annettavasta hoidosta peroraaliseen hoitoon siirtymiseen kuuluva aika riippuu kliinisestä tilanteesta, mutta on yleensä 2–4 vrk.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min)

	Annustus		
	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 metaboloidu 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-infuusioneste annetaan aina hitaana infuusiona laskimoon, joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Infuusion keston on oltava vähintään 30 minuuttia (250 mg annos) tai 60 minuuttia (500 mg annos) (ks. kohta 4.4).

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2, ja yhteensopivuus muiden infuusionesteiden kanssa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Levofloksasiini-infuusionestettä eivät saa käyttää

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 laboratoriotekoin (ja ellei MRSA-infektioiden hoitoon yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetä epäasianmukaisena).

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.

Infuusion kesto

Tavanic-infuusion suositeltu kesto on vähintään 30 minuuttia (250 mg annos) tai 60 minuuttia (500 mg annos). Tätä suositusta on noudatettava. On tiedossa, että ofloksasiini-infuusion aikana voi esiintyä takykardiaa ja väliaikaista verenpaineen alenemista. Harvinaisissa tapauksissa verenpaineen merkittävä aleneminen voi johtaa verenkierron romahtamiseen. Levofloksasiini on ofloksasiinin L-isomeeri. Jos verenpaine alenee epäilyttävästi levofloksasiini-infuusion aikana, infuusion anto on keskeytettävä heti.

Natriumpitoisuus

Tämä lääke sisältää 7,8 mmol (181 mg) natriumia per 50 ml annos ja 15,8 mmol (363 mg) per 100 ml annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Tendiniitti ja jännerepeämä

Tendiniittiä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa. Se koskee useimmiten akillesjännettä ja saattaa johtaa jänteen repeämiseen. Tendiniittiä ja jännerepeämiä (joskus molemminpuolisia) voi ilmaantua 48 tunnin kuluessa levofloksasiinihoidon aloittamisesta. Niitä on ilmoitettu myös useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Tendiniitin ja jännerepeämän riski on tavallista suurempi yli 60-vuotiailla, 1 000 mg vuorokausiannoksia käyttävillä potilailla ja kortikosteroideja käyttävillä potilailla. Lääkkäiden potilaiden vuorokausiannosta on muutettava kreatiniinipuhdistuman perusteella (ks. kohta 4.2). Tästä syystä näitä potilaita on seurattava tarkoin, jos heille määrätään levofloksasiinihoitoa. Kaikkia potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos tendiniitin oireita ilmenee. Jos tendiniittiä epäillään, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja kyseistä jännettä on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

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 lievästä 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. Antiperistalttiset 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, sen 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, alttius hemolyyttisille reaktioille voi olla tavallista suurempi kinoloniantibioottihoidon aikana. Jos siis levofloksasiinia on käytettävä näillä potilailla, heitä on seurattava hemolyysin 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 reaktiot, joihin liittyy rakkalamuodostusta

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi ennen hoidon jatkamista, jos iho- ja/tai limakalvoreaktioita esiintyy.

Verensokeritasapainon häiriöt

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, verensokeritasapainon häiriöitä (sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa) on ilmoitettu. Yleensä kyseessä on ollut 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).

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 levofloksasiinannoksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy kyseisiä reaktioita, levofloksasiinihoito on lopetettava ja asianmukaiset toimenpiteet aloitettava. Varovaisuutta on noudatettava, jos levofloksasiinihoitoa annetaan psykoottiselle potilaalle tai jos potilaalla on anamneesissa psykyen 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)

lääkkäät 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 *Iäkkäät potilaat*, 4.5, 4.8 ja 4.9.)

Perifeerinen neuropatia

Fluorokinoloneja (mm. levofloksasiinia) saaneilla potilailla on ilmoitettu sensorista tai sensomotorista perifeeristä neuropatiaa, joka saattaa alkaa nopeasti (ks. kohta 4.8). Levofloksasiinin käyttö on lopetettava, jos potilaalla on neuropatian oireita, jotta korjautumatonta tilaa ei pääsisi kehittymään.

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).

Superinfektio

Levofloksasiinin käyttö etenkin pitkäaikaisesti voi aiheuttaa ei-herkkien mikrobin liikakasvua. Jos hoidon aikana kehittyy 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Tavaniciin

Teofylliini, fenbufeeni ja 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-vitamiiniantagonistihoidon (ks. kohta 4.4).

Tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkkeaineet

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

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 taulukossa 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)
Aineen- vaihunta ja ravitus		Ruoka- haluttomuus	Hypoglykemia etenkin diabeetikoilla (ks. kohta 4.4)	Hyperglykemia Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus Sekavuus Hermostuneisu us	Psykoottiset reaktiot (joihin voi liittyä aistiharhoja ja vainoharhoja) Masennus Kiihtyneisyys Poikkeavat unet Painajaiset	Psykoottiset häiriöt, joihin liittyy itsensä vaarantamista, mm. itsemurha-ajatuksia tai -yrityksiä (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Päänsärky Huimaus	Uneliaisuus Vapina Makuaisin muutokset	Kouristus- kohtaukset (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 hämartyminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä näön menetys (ks. kohta 4.4)
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	<u>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa:</u> Laskimo- tulehdus		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		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 kudosis ^b		Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Voimakas hikoilu		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens–Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Valoyliherkkyysoireyhtymä (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 kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (esim. interstitiaali-nefriitin vuoksi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa:</u> Infuusio-kohdan 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 fluorokinolonihoiton yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia ovat

- porfyriakohtaukset porfyriapotilailla

4.9 Yliannostus

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

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. 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 risti-resistenssiä.

Raja-arvot

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

1. Levofloksasiinin raja-arvot koskevat suuriannoksista hoitoa.
2. Vähäistä resistenssiä fluorokinoloneille (siprofloksasiinin MIC-arvot 0,12–0,5 mg/l) voi esiintyä. Tällä ei kuitenkaan tiedetä olevan kliinistä merkitystä *H. influenzae* -mikrobin aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoidon kannalta.
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.
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.

Resistenssin esiintyvyys kussakin mikrobilajissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen. Paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä etenkin vaikeita infektioita 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 prosenttia 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 nisäkässoluissa, 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 suurilla annoksilla 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

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämistä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa hepariinin eikä alkalisten liuosten (esim. natriumbikarbonaatin) kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Säilyvyys kumitulpan puhkaisemisen jälkeen: käytettävä välittömästi (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tarkista valmiste silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 ml tyyppin I lasista valmistettu pullo, jossa alumiinisuljin, klorobutylikumitulppa ja repäistävä polypropyleenisuojus. Yhdessä pullossa on 50 ml infuusionestettä. Pakkauskoot: 1 ja 5 pulloa.

100 ml tyyppin I lasista valmistettu pullo, jossa alumiinisuljin, klorobutylikumitulppa ja repäistävä polypropyleenisuojus. Yhdessä pullossa on 100 ml infuusionestettä. Pakkauskoot: 1, 5 ja 20 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tavanic-infuusioneste on käytettävä välittömästi (3 tunnin kuluessa) kumitulpan puhkaisemisen jälkeen bakteerikontaminaation ehkäisemiseksi. Infuusion aikana ei tarvita valolta suojaamista. Vain yhtä käyttökertaa varten.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja vihertävänkeltaista eikä siinä ole käytännössä lainkaan hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Sekoittaminen muiden infuusionesteiden kanssa:

Tavanic-infuusioneste on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

0,9 % NaCl-liuos.

5 % glukoosiliuos.

Ringerin liuos, jossa 2,5 % glukoosia.

Yhdistelmäliuokset parenteraalista ravitsemusta varten (aminohapot, glukoosi, elektrolyytit)

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: [täytetään kansallisesti]

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: [täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA/50 ML PULLO
ETIKETTI/50 ML PULLO**

**PAHVIRASIA/100 ML PULLO
ETIKETTI/100 ML PULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAVANIC 5 mg/ml infuusioneste, liuos
levofloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 50 ml pullo infuusionestettä sisältää 250 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina
Yksi 100 ml pullo infuusionestettä sisältää 500 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

50 ml pullo:

Yksi 50 ml pullo

Viisi 50 ml pulloa

100 ml pullo:

Yksi 100 ml pullo

Viisi 100 ml pulloa

20 100 ml pulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä 3 tunnin kuluessa kumitulpan puhkaisemisen jälkeen

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

[täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tavanic 5 mg/ml infuusioneste, liuos levofloksasiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tavanic-infuusioneste on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tavanic-infuusionestettä
3. Miten Tavanic-infuusionestettä annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tavanic-infuusionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tavanic on ja mihin sitä käytetään

Tämän lääkkeen nimi on Tavanic. Tavanic-infuusioneste sisältää lääkeainetta nimeltä levofloksasiini, joka kuuluu antibioottien lääkeryhmään. Levofloksasiini on nk. kinoloniantibiootti. Se tuhoaa tulehduksia aiheuttavia bakteereita.

Tavanic-infuusionestettä voidaan käyttää seuraavien elinten tulehdusten hoitoon:

- Keuhkot (keuhkokuumeen hoitoon)
- Virtsatiet, mukaan lukien munuaiset ja virtsarakko
- Eturauhanen (pitkäaikaisten tulehdusten hoitoon)
- Iho ja ihonalaiset pehmytkudokset, myös lihakset.

Eriytilanteissa Tavanic-infuusionestettä voidaan käyttää keuhkopernaruton estohoitoon tai sen pahenemisen ehkäisyyn penaruttoa aiheuttavan bakteeriantistuksen jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tavanic-infuusionestettä

Älä käytä Tavanic-infuusionestettä ja kerro lääkärille

- jos olet allerginen levofloksasiinille, muille kinoloniantibiooteille (esim. moksifloksasiinille, siprofloksasiinille tai ofloksasiinille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- Allergisen reaktion oireita ovat mm. ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet ja huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.
- jos sinulla on joskus ollut epilepsia
- jos sinulla on joskus ollut jännevaivoja, kuten kinoloniantibioottihoidon liittynyt jännetulehdus. Jänneet liittyvät lihakset luustoon.
- jos olet lapsi tai kasvuiässä oleva nuori
- jos olet raskaana, saatat tulla raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana
- jos imetät

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista ennen kuin sinulle annetaan Tavanic-infuusionestettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Tavanic-infuusionestettä

- jos olet 60-vuotias tai sitä vanhempi
- jos käytät kortikosteroideja, joita kutsutaan joskus steroideiksi (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Tavanic”)
- jos sinulla on joskus ollut kouristuskohtaus
- jos aivosi ovat vaurioituneet aivohalvauksen tai muun aivovamman seurauksena
- jos sinulla on munuaisvaivoja
- jos sinulla on nk. glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos. Vakavien veriongelmien riski on suurempi, jos käytät tätä lääkettä.
- jos sinulla on joskus ollut mielenterveysongelmia
- jos sinulla on joskus ollut sydänvaivoja: noudata varovaisuutta tämäntyyppisten lääkkeiden käytössä, jos sinulla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä tai suvussasi on ollut QT-ajan pitenemistä (havaitaan EKG-tutkimuksessa eli sydänsähkökäyrässä), jos sinulla on jokin veren suolatasapainon häiriö (etenkin pieni veren kalium- tai magnesiumpitoisuus), hyvin hidas sydämen syke (bradykardia) tai sydämen vajaatoiminta, jos sinulla on joskus ollut sydänkohtaus, jos olet nainen tai iäkäs tai jos käytät jotakin muuta lääkettä, joka voi aiheuttaa EKG-tutkimuksessa havaittavia poikkeamia (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Tavanic”).
- jos sinulla on diabetes
- jos sinulla on joskus ollut maksavaivoja
- jos sinulla on myasthenia gravis

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Tavanic-infuusionestettä.

Muut lääkevalmisteet ja Tavanic

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä. Tavanic voi näet vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja päinvastoin.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niiden samanaikainen käyttö Tavanic-infuusionesteen kanssa voi suurentaa haittavaikutusten riskiä:

- Kortikosteroidit, joita kutsutaan joskus steroideiksi (tulehdusten hoitoon). Tulehduksen ja/tai jännerepeämän riski suurenee.
- Varfariini (veren hyytymisen estämiseen). Verenpuodon riski suurenee. Lääkäri saattaa teettää säännöllisesti verikokeita tarkistaakseen veren hyytymistä mittaavat verikoearvot.
- Teofylliini (hengitystiesairauksien hoitoon). Kouristuskohtauksen riski suurenee, jos Tavanic-infuusionestettä käytetään samanaikaisesti.
- Tulehduskipulääkkeet kuten asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni, fenbufeeni, ketoprofeeni ja indometasiini. Kouristuskohtauksen riski suurenee, jos Tavanic-infuusionestettä käytetään samanaikaisesti.
- Siklosporiini (käytetään elinsiirtojen jälkeen). Siklosporiinin haittavaikutusten riski voi suurentua.
- Lääkkeet, jotka vaikuttavat sydämen sykkeeseen. Tällaisia lääkkeitä ovat sydämen rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi ja amiodaroni), masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet kuten amitriptyliini ja imipramiini), psykoosilääkkeet ja bakteerilääkkeet (makrolidiantibiootit kuten erytromysiini, atsitromysiini ja klaritromysiini).
- Probenesidi (kivien hoitoon) ja simetidiini (mahahaavan ja närästyksen hoitoon). Noudata erityistä varovaisuutta, jos käytät näitä lääkkeitä samanaikaisesti Tavanic-infuusionesteen kanssa. Jos sinulla on munuaisvaivoja, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen.

Virtsan opiaattikoheet

Vahvat kipulääkkeet eli opiaatit voivat aiheuttaa virheellisiä positiivisia tuloksia virtsakokeissa henkilöillä, jotka saavat Tavanic-infuusionestettä. Jos lääkäri on määrännyt sinulle virtsakokeen, kerro, että saat Tavanic-infuusionestettä.

Tuberkuloosikokeet

Tavanic voi aiheuttaa virheellisiä negatiivisia tuloksia tietyissä tuberkuloosin toteamiseen käytettävissä laboratoriokokeissa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä

- jos olet raskaana, saatat tulla raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana
- jos imetät tai aiot imettää

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen annon jälkeen voi ilmaantua haittavaikutuksia, kuten huimausta, uneliaisuutta, kiertohuimausta (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä) tai näön muutoksia. Jotkin näistä haittavaikutuksista saattavat vaikuttaa keskittymiskykyyn ja reaktiokykyyn. Jos näin tapahtuu, älä aja autoa äläkä tee erityistä tarkkuutta vaativia tehtäviä.

Tavanic sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 181 mg natriumia per 250 mg annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten Tavanic-infusionestettä annetaan

Miten Tavanic-infusionestettä annetaan

- Tavanic-infusioneste on lääkevalmiste, joka annetaan sairaalassa
- Lääkäri tai sairaanhoitaja pistää lääkkeen infusiona laskimoon tietyn ajan kuluessa
- 250 mg Tavanic-infusion keston on oltava vähintään 30 minuuttia
- 500 mg Tavanic-infusion keston on oltava vähintään 60 minuuttia
- Sydämen syketiheyttä ja verenpainetta on seurattava tarkasti. Sydämen sykkeen nopeutuminen ja tilapäinen verenpaineen aleneminen ovat mahdollisia haittavaikutuksia, joita on havaittu vastaavanlaisen antibiootti-infusion aikana. Jos verenpaineesi laskee merkittävästi infusion aikana, infusio lopetetaan välittömästi.

Annostus

Jos et ole varma siitä, miksi sinulle annetaan Tavanic-infusionestettä, tai sinulla on kysyttävää Tavanicin annostuksesta, keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

- Lääkäri päättää, miten paljon Tavanic-infusionestettä sinulle annetaan
- Annos riippuu infektiotyypistä ja siitä, missä elimessä tulehdus on
- Hoidon kesto riippuu tulehduksen vaikeusasteesta

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

- Keuhkokuume: 500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa
- Virtsatietulehdus, mukaan lukien munuais- ja virtsarakkotulehdukset: 500 mg kerran vuorokaudessa
- Eturauhastulehdus: 500 mg kerran vuorokaudessa
- Ihon ja ihonalaisten kudosten, mm. lihasten, tulehdukset: 500 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa

Aikuiset ja iäkkäät potilaat, joilla on munuaisvaivoja

Lääkäri saattaa määrätä pienemmän annoksen.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille eikä nuorille.

Suojaa ihosi auringonvalolta

Vältä suoraa auringonvaloa tämän lääkehoidon aikana ja 2 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Iho tulee huomattavasti herkemäksi auringolle ja voi palaa, kihelmöidä tai rakkuloitua vaikeasti, jos et noudata seuraavia varotoimenpiteitä:

- Käytä aurinkovoiteita, joiden suojakerroin on korkea
- Käytä aina hattua ja vaatteita, jotka peittävät käsivartesi ja jalkasi
- Vältä solariumin käyttöä

Jos sinulle annetaan enemmän Tavanic-infuusionestettä kuin pitäisi

On epätodennäköistä, että lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle liian paljon lääkevalmistetta. Lääkäri ja sairaanhoitaja seuraavat tilaasi ja tarkistavat sinulle annettavan lääkevalmisteen. Kysy aina, jos et ole varma, miksi saat lääkeannoksen.

Liian suuri määrä Tavanic-infuusionestettä voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia: kouristuskohtaukset, sekavuus, huimaus, tajunnantason heikkeneminen, vapina, sydänvaivat (jotka voivat aiheuttaa rytmihäiriöitä) tai pahoinvointi.

Jos sinulle unohdetaan antaa Tavanic-infuusionestettä

Lääkärillä tai sairaanhoitajalla on ohjeet siitä, milloin sinulle on annettava tätä lääkettä. On epätodennäköistä, ettei sinulle anneta lääkettä kuten on määrätty. Jos kuitenkin epäilet, että annos on jäänyt väliin, ilmoita siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos Tavanic-infuusionesteen käyttö lopetetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja jatkaa Tavanic-infuusionesteen antamista, vaikka voisitkin jo paremmin. Jos infuusionesteen käyttö lopetetaan liian aikaisin, tilasi voi heikentyä tai bakteerit voivat tulla vastustuskykyisiksi lääkkeelle. Kun tulehdusta on hoidettu Tavanic-infuusionesteellä muutaman päivän ajan, lääkäri voi vaihtaa lääkityksesi tabletteihin lopun lääkekuurin ajaksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja häviävät usein lyhyen ajan kuluttua.

Lopeta Tavanic-infuusionesteen käyttö ja kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset seuraavan haittavaikutuksen:

Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Allerginen reaktio. Oireita voivat olla mm. ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet ja huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.

Lopeta Tavanic-infuusionesteen käyttö ja kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita välitöntä lääkärinhoitoa:

Harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- Vesiripuli, joka voi olla veristä ja johon voi liittyä vatsakramppeja ja korkea kuumetta. Nämä voivat olla vaikeiden suolistovaikeuksien oireita.
- Jänteiden tai nivelsiteiden kipu ja tulehdus, jotka voivat johtaa repeämään. Tätä esiintyy useimmiten akillesjänteessä.
- Kouristuskohtaukset

Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Polttava, pistelevä kipu tai tunnottomuus. Nämä voivat olla ääreishermovaurioiden oireita.

Muut

- Vaikeat ihottumat, joihin saattaa liittyä rakkulamuodostusta tai ihon kesimistä huulten, silmien, suun, nenän ja sukuelinten alueella.
- Ruokahaluttomuus, ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, virtsan tummuus, kutina tai vatsan arkuus. Nämä voivat olla maksavaivojen (mm. kuolemaan johtavan maksan vajaatoiminnan) oireita.

Jos näkökykysi heikkenee tai jos sinulla on muuta häiriötä silmissä Tavanic-hoidon aikana, ota välittömästi yhteys silmälääkäriin.

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää pidempään kuin muutaman päivän ajan:

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Univaikeudet
- Päänsärky, huimaus
- Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli
- Tiettyjen veren maksaentsyymiarvojen suureneminen
- Infuusiokohdan reaktiot
- Laskimotulehdus

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Bakteerien tai sienten määrän muutokset, *Candida*-hiivasienitulehdus, joka saattaa vaatia hoitoa
- Verikoetuloksissa havaittavat veren valkosoluarvojen muutokset (leukopenia, eosinofilia)
- Ahdistuneisuus, sekavuus, hermostuneisuus, uneliaisuus, vapina, kierto huimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- Hengenahdistus
- Makuuainin muutokset, ruokahaluttomuus, vatsavaivat tai ruoansulatushäiriöt (dyspepsia), vatsakipu, vatsan turvotus (ilmavaivat) tai ummetus
- Kutina ja ihottuma, vaikea kutina tai nokkosihottuma, voimakas hikoilu
- Nivel- tai lihaskipu
- Poikkeavat verikoetulokset maksan (bilirubiiniarvon suureneminen) tai munuaisten (kreatiniiniarvon suureneminen) toimintahäiriöiden vuoksi
- Yleinen voimattomuus

Harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- Verihiutaleiden määrän vähenemisestä (trombosytopenia) johtuva mustelma- ja verenvuotoalttius
- Veren valkosolujen vähyys (neutropenia)
- Liiallinen immuunivaste (yliherkkyys)
- Verensokeriarvojen lasku (hypoglykemia). Tällä on merkitystä diabeetikoille.
- Näkö- ja kuuloharhat ja vainoharhat, ajattelun poikkeavuudet (psykoottiset reaktiot), joihin voi liittyä itsemurha-ajatusten ja -yritysten riski
- Masennus, mielenterveysongelmat, kiihtyneisyys, poikkeavat unet tai painajaiset
- Käsien ja jalkaterien kihelmöinti (parestesiat)
- Korvien soiminen (tinnitus) tai näköhäiriöt (näön hämärtyminen)
- Sydämen sykkeen nopeutuminen (takykardia) tai verenpaineen aleneminen (hypotensio)
- Lihashuikkous. Tällä on merkitystä potilaille, joilla on myasthenia gravis (harvinainen hermostosairaus).
- Munuaistoiminnan muutokset ja joskus munuaisten vajaatoiminta, joka saattaa johtua allergisesta munuaisreaktiosta (interstitiaalinfriitti)
- Kuume

Muut haittavaikutukset

- Veren punasolumäärän pieneneminen (anemia): punasolujen vaurioituminen voi aiheuttaa ihon kalpeutta tai keltaisuutta; kaikkien verisolujen väheneminen (pansytopenia).
- Kuume, kurkkukipu ja yleinen huonovointisuus, joka ei lieviy. Tämä voi johtua veren valkosolumäärän vähenemisestä (agranulosytoosi).
- Verenkierron heikkeneminen (anafylaktistyyppinen sokki)
- Verensokeriarvojen suureneminen (hyperglykemia) tai jopa tajuttomuuteen johtava verensokeriarvojen lasku (hypoglykeeminen kooma). Tällä on merkitystä diabeetikoille.
- Hajuaistin muutokset, haju- tai makuaistin häviäminen
- Liikkumis- ja kävelyvaikeudet (dyskinesia, ekstrapyramidaalihäiriöt)
- Pyörtyminen
- Ohimenevä näön menetys
- Kuulon heikkeneminen tai menetys
- Poikkeavan nopea sydämen syke, henkeä uhkaava rytmihäiriö kuten sydänpysähdys, sydämen rytmin muutos (QT-ajan piteneminen, havaitaan EKG-tutkimuksessa eli sydänsähkökäyrässä)
- Hengitysvaikeus tai hengityksen vinkuminen (bronkospasmi)
- Allergiset keuhkoreaktiot
- Haimatulehdus
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle
- Allergisen reaktion aiheuttama verisuonitulehdus (vaskuliitti)
- Suutulehdus
- Lihasrepeämä ja lihasvaurio (rabdomyolyysi)
- Nivelten punoitus ja turvotus (niveltulehdus)
- Kipu, mm. selkä-, rinta- ja raajakipu
- Porfyriakohtaukset porfyriaa sairastavilla (hyvin harvinainen aineenvaihduntasairaus)
- Jatkuva päänsärky, johon voi liittyä näön hämärtymistä (idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Tavanic-infuusionesteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Infuusion aikana ei tarvita valolta suojaamista.

Infuusiopullon avaamisen (kumitulpan puhkaisemisen) jälkeen liuos on käytettävä välittömästi (3 tunnin kuluessa) bakteerikontaminaation ehkäisemiseksi.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos ei ole kirkasta, vihertävänkeltaista ja/tai siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tavanic sisältää

Vaikuttava aine on levofloksasiini. Tavanic-infuusionestettä on saatavana kahtena vahvuutena: 250 mg 50 ml lasipullossa ja 500 mg 100 ml lasipullossa. Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 5 mg levofloksasiinia.

Muut aineet ovat: natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tavanic-infuusioneste on kirkas, vihertävänkeltainen liuos, jossa ei ole hiukkasia. Se on pakattu lasipulloihin.

- 50 ml pullo on saatavana 1 ja 5 pullon pakkauksissa
- 100 ml pullo on saatavana 1, 5 ja 20 pullon pakkauksissa

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

[täytetään kansallisesti]

Valmistaja

[täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Tavanic

Tämä pakkausseloste ei sisällä kaikkia lääketäsi koskevia tietoja. Jos sinulla on kysyttävää tai olet epävarma jostakin, ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.

[täytetään kansallisesti]

VALMISTEYHTEENVETO

Harmaalla merkityt kohdat koskevat vain 250 mg tabletteja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavanic 250 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tavanic 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

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

Kalvopäällysteinen tabletti.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Akuutti bakteerisinuiitti
- Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet
- Avohoitokeuhkokuume
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot

Tavanicia voidaan käyttää edellä mainittujen infektioiden hoitoon vain, jos hoidon aloitukseen näissä infektioissa yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetään epäasianmukaisena.

- Pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4)
- Krooninen bakteeriprostatiitti
- Komplisoitumaton kystiitti (ks. kohta 4.4)
- Inhalaatiopernarutto: altistuksen jälkeinen estohoito ja infektion kuratiivinen hoito (ks. kohta 4.4)

Tavanicia 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 herkkyydestä.

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 annossuositukset:

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

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

Erityisryhmät

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäiden 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, didanosiiinia (*koskee vain didanosiinivalmisteita, 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 fluorokinolonihoitoon liittyviä jännevaivoja
- lapset eivätkä kasvavat nuoret
- raskaana olevat
- imettävät naiset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 levofloksasiiniherkkyttä ole vahvistettu laboratorikokein (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.

Tendiniitti ja jännerepeämä

Tendiniittiä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa. Se koskee useimmiten akillesjännettä ja saattaa johtaa jänteen repeämiseen. Tendiniittiä ja jännerepeämiä (joskus molemminpuolisia) voi ilmaantua 48 tunnin kuluessa levofloksasiinihoidon aloittamisesta. Niitä on ilmoitettu myös useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Tendiniitin ja jännerepeämän riski on tavallista suurempi yli 60-vuotiailla, 1 000 mg vuorokausiannoksia käyttävillä potilailla ja kortikosteroideja käyttävillä potilailla. Iäkkäiden potilaiden vuorokausiannosta on muutettava kreatiniinipuhdistuman perusteella (ks. kohta 4.2). Tästä syystä näitä potilaita on seurattava tarkoin, jos heille määrätään levofloksasiinihoitoa. Kaikkia potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos tendiniitin oireita ilmenee. Jos tendiniittiä epäillään, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja kyseistä jännettä on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

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. Antiperistalttiset 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, sen 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, alttius hemolyyttisille reaktioille voi olla tavallista suurempi kinoloniantibioottilhoidon aikana. Jos siis levofloksasiinia on käytettävä näillä potilailla, heitä on seurattava hemolyysin varalta.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Yliherkkyysoireet

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia yliherkkyysoireitä (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 reaktiot, joihin liittyy rakkalamuodostusta

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi ennen hoidon jatkamista, jos iho- ja/tai limakalvoreaktioita esiintyy.

Verensokeritasapainon häiriöt

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, verensokeritasapainon häiriöitä (sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa) on ilmoitettu. Yleensä kyseessä on ollut diabetespotilas, joka on käyttänyt samanaikaisesti jotakin tablettimuotoista diabeteslääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Myös hypoglykeemistä koomaa on ilmoitettu. Diabetespotilaiden veren glukoosipitoisuuksien huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

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 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 elektrolyytitasapainon häiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- sydäntauti (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia)

Iäkkäät 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 *Iäkkäät potilaat*, 4.5, 4.8 ja 4.9.)

Perifeerinen neuropatia

Fluorokinoloneja (mm. levofloksasiinia) saaneilla potilailla on ilmoitettu sensorista tai sensomotorista perifeeristä neuropatiaa, joka saattaa alkaa nopeasti (ks. kohta 4.8). Levofloksasiinin käyttö on lopetettava, jos potilaalla on neuropatian oireita, jotta korjautumatonta tilaa ei pääsisi kehittymään.

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 mikrobin liikakasvua. Jos hoidon aikana kehittyy 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Tavaniciin

Rautasuolat, sinkkisuolat, magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, didanosiiini

Levofloksasiinin imeytyminen huononee merkitsevästi, 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 monivitamiinien 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 merkitsevästi, 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 ja 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-vitamiiniantagonistihoidon (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 teofylliinin (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 Fertiliteetti, 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	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
Immuunijärjestelmä			Angioedeema Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)	Anafylaktinen sokki ^a Anafylaktoidi sokki ^a (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruoka- haluttomuus	Hypoglykemia etenkin diabeetikoilla (ks. kohta 4.4)	Hyperglykemia Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus Sekavuus Hermostuneisuus	Psykoottiset reaktiot (joihin voi liittyä aistiharhoja ja vainoharhoja) Masennus Kiihtyneisyys Poikkeavat unet Painajaiset	Psykoottiset häiriöt, joihin liittyy itsensä vaarantamista, mm. itsemurha-ajatuksia tai -yrityksiä (ks. kohta 4.4)

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hermosto	Päänsärky Huimaus	Uneliaisuus Vapina Makuaisin muutokset	Kouristus- kohtaukset (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 Ekstrapyramidaali- häiriö Ageusia Pyörtyminen Idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio
Silmät			Näköhäiriöt kuten näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä näön menetys (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus	Tinnitus	Kuulon heikkeneminen Kuulohäiriöt
Sydän			Takykardia, sydämentykytys	Kammiotakykardia, joka voi johtaa sydänpysähdykseen Kammiooperäiset 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	<u>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa:</u> Laskimotulehdus		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus		Bronkospasmi Allerginen pneumoniitti
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi	Vatskipu Dyspepsia Ilmavaivat Ummetus		Verinen ripuli, joka voi hyvin harvinaisissa tapauksissa viitata enterokoliittiin kuten pseudomembra- noottiseen koliittiin (ks. kohta 4.4) Haimatulehdus

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)
Maksa ja sappi	Maksaentsyymi- arvojen (ALAT/ASAT, AFOS, GGT) suureneminen	Veren bilirubiini- pitoisuuden suureneminen		Ikterus ja vaikeat maksavauriot, myös fataali akuutti maksan vajaatoiminta, lähinnä potilaille, joilla oli vaikea perussairaus (ks. kohta 4.4) Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos ^b		Ihottuma Kutina Nokkosihottuma Voimakas hikoilu		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens–Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Valoyliherkkyysoireyhtymä (ks. kohta 4.4) Leukosytoklastinen vaskuliitti Suutulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Lihaskipu	Jännevaivat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) kuten tendiniitti (esim. akillesjännteessä) Lihashyökkäys, jolla voi olla suuri merkitys myasthenia gravis -potilaille (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyyysi 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. interstitiaalfriitin vuoksi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Koskee vain laskimoon annettavaa lääkemuotoa:</i> Infuusiokohdan 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 porfyriapotilaille

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 erotella kohtalaisen herkistä ja kohtalaisen herkäät 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

1. Levofloksasiinin raja-arvot koskevat suuriannoksista hoitoa.
2. Vähäistä resistenssiä fluorokinoloneille (siprofloksasiinin MIC-arvot 0,12–0,5 mg/l) voi esiintyä. Tällä ei kuitenkaan tiedetä olevan kliinistä merkitystä *H. influenzae* -mikrobin aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoidon kannalta.
3. Kannat, joiden MIC-arvot ylittävät herkkyuden raja-arvon, ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä ilmoitettu lainkaan. Tällaisten isolaattien tunnistaminen ja herkkyydestit 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.
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.

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 prosenttia 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.

Erytisryhmät

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 nisäkässoluissa, 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 suurilla annoksilla 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
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Talkki
Makrogoli
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/Al-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, 50, 200 ja 500.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Jakouurre mahdollistaa annoksen sovittamisen munuaisten vajaatoimintapotilaille.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: [täytetään kansallisesti]
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: [täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavanic 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tavanic 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
levofloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levofloksasiinia levofloksasiinihemihydraattina.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

250 mg tabletti:

1 kalvopäällysteinen tabletti
3 kalvopäällysteistä tablettia
5 kalvopäällysteistä tablettia
7 kalvopäällysteistä tablettia
10 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
200 kalvopäällysteistä tablettia

500 mg tabletti:

1 kalvopäällysteinen tabletti
5 kalvopäällysteistä tablettia
7 kalvopäällysteistä tablettia
10 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
200 kalvopäällysteistä tablettia
500 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Noudata lääkärin ohjeita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC/AL-LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavanic 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tavanic 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
levofloksasini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tavanic 250 mg tabletit

Tavanic 500 mg tabletit

levofloksasiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tavanic-tabletit ovat ja mihin niitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tavanic-tabletteja
3. Miten Tavanic-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tavanic-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tavanic-tabletit ovat ja mihin niitä käytetään

Tämän lääkkeen nimi on Tavanic. Tavanic-tabletit sisältävät lääkeainetta nimeltä levofloksasiini, joka kuuluu antibioottien lääker ryhmään. Levofloksasiini on nk. kinoloniantibiootti. Se tuhoaa tulehduksia aiheuttavia bakteereita.

Tavanic-tabletteja voidaan käyttää seuraavien elinten tulehdusten hoitoon:

- Nenän sivuontelot
- Keuhkot (pitkäaikaisten hengitysvaikeuksien tai keuhkokuumeen hoitoon)
- Virtsatiet, mukaan lukien munuaiset ja virtsarakko
- Eturauhanen (pitkäaikaisten tulehdusten hoitoon)
- Iho ja ihonalaiset pehmytkudokset, myös lihakset.

Erityistilanteissa Tavanic-tabletteja voidaan käyttää keuhkopernaruton estohoitoon tai sen pahenemisen ehkäisyyn pernaruttoa aiheuttavan bakteeriantistuksen jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tavanic-tabletteja

Älä ota Tavanic-tabletteja ja kerro lääkärille

- jos olet allerginen levofloksasiinille, muille kinoloniantibiooteille (esim. moksifloksasiinille, siprofloksasiinille tai ofloksasiinille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
Allergisen reaktion oireita ovat mm. ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet ja huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.
- jos sinulla on joskus ollut epilepsia
- jos sinulla on joskus ollut jännevaivoja, kuten kinoloniantibioottihoitoon liittynyt jännetulehdus. Jänneet liittyvät lihakset luustoon.
- jos olet lapsi tai kasvuiässä oleva nuori
- jos olet raskaana, saatat tulla raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana

- jos imetät

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen Tavanic-tablettien käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Tavanic-tabletteja

- jos olet 60-vuotias tai sitä vanhempi
- jos käytät kortikosteroideja, joita kutsutaan joskus steroideiksi (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Tavanic”)
- jos sinulla on joskus ollut kouristuskohtaus
- jos aivosi ovat vaurioituneet aivohalvauksen tai muun aivovamman seurauksena
- jos sinulla on munuaisvaivoja
- jos sinulla on nk. glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos. Vakavien veriongelmiin riski on suurempi, jos käytät tätä lääkettä.
- jos sinulla on joskus ollut mielenterveysongelmia
- jos sinulla on joskus ollut sydänvaivoja: noudata varovaisuutta tämältyyppisten lääkkeiden käytössä, jos sinulla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä tai suvussasi on ollut QT-ajan pitenemistä (havaitaan EKG-tutkimuksessa eli sydänsähkökäyrässä), jos sinulla on jokin veren suolatasapainon häiriö (etenkin pieni veren kalium- tai magnesiumipitoisuus), hyvin hidas sydämen syke (bradykardia) tai sydämen vajaatoiminta, jos sinulla on joskus ollut sydänkohtaus, jos olet nainen tai iäkäs tai jos käytät jotakin muuta lääkettä, joka voi aiheuttaa EKG-tutkimuksessa havaittavia poikkeamia (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Tavanic").
- jos sinulla on diabetes
- jos sinulla on joskus ollut maksavaivoja
- jos sinulla on myasthenia gravis

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Tavanic-tabletteja.

Muut lääkevalmisteet ja Tavanic

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä. Tavanic voi näet vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja päinvastoin.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niiden samanaikainen käyttö Tavanic-tablettien kanssa voi suurentaa haittavaikutusten riskiä:

- Kortikosteroidit, joita kutsutaan joskus steroideiksi (tulehdusten hoitoon). Tulehduksen ja/tai jännerepeämän riski suurenee.
- Varfariini (veren hyytymisen estämiseen). Verenvuodon riski suurenee. Lääkäri saattaa teettää säännöllisesti verikokeita tarkistaakseen veren hyytymistä mittaavat verikoearvot.
- Teofylliini (hengitystiesairauksien hoitoon). Kouristuskohtauksen riski suurenee, jos Tavanic-tabletteja käytetään samanaikaisesti.
- Tulehduskipulääkkeet kuten asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni, fenbufeeni, ketoprofeeni ja indometasiini. Kouristuskohtauksen riski suurenee, jos Tavanic-tabletteja käytetään samanaikaisesti.
- Siklosporiini (käytetään elinsiirtojen jälkeen). Siklosporiinin haittavaikutusten riski voi suurentua.
- Lääkkeet, jotka vaikuttavat sydämen sykkeeseen. Tällaisia lääkkeitä ovat sydämen rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi ja amiodaroni), masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet kuten amitriptyliini ja imipramiini), psykoosilääkkeet ja bakteerilääkkeet (makrolidiantibiootit kuten erytromysiini, atsitromysiini ja klaritromysiini).
- Probenesidi (kivien hoitoon) ja simetidiini (mahahaavan ja närästyksen hoitoon). Noudata erityistä varovaisuutta, jos käytät näitä lääkkeitä samanaikaisesti Tavanic-tablettien kanssa. Jos sinulla on munuaisvaivoja, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen.

Älä käytä Tavanic-tabletteja samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa, sillä ne voivat vaikuttaa Tavanic-tablettien tehoon:

- Rautatabletit (anemian hoitoon), sinkkilisät, magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit (happovaivojen tai närästyksen hoitoon), didanosiiini tai sukralfaatti (mahahaavan hoitoon). Ks. kohta 3 "Jos käytät rautatabletteja, sinkkilisiä, antasideja, didanosiiinia tai sukralfaattia" jäljempänä.

Virtsan opiaattikoheet

Vahvat kipulääkkeet eli opiaatit voivat aiheuttaa virheellisiä positiivisia tuloksia virtsakokeissa henkilöillä, jotka käyttävät Tavanic-tabletteja. Jos lääkäri on määrännyt sinulle virtsakokeen, kerro, että käytät Tavanic-tabletteja.

Tuberkuloosikoheet

Tavanic voi aiheuttaa virheellisiä negatiivisia tuloksia tietyissä tuberkuloosin toteamiseen käytettävissä laboratorikokeissa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä

- jos olet raskaana, saatat tulla raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana
- jos imetät tai aiot imettää

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen ottamisen jälkeen voi ilmaantua haittavaikutuksia, kuten huimausta, uneliaisuutta, kiertohuimausta (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä) tai näön muutoksia. Jotkin näistä haittavaikutuksista saattavat vaikuttaa keskittymiskykyyn ja reaktiokykyyn. Jos näin tapahtuu, älä aja autoa äläkä tee erityistä tarkkuutta vaativia tehtäviä.

3. Miten Tavanic-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

- Lääke otetaan suun kautta.
- Tabletit niellään kokonaisina veden kera.
- Tabletit voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niiden välillä.

Suojaa ihosi auringonvalolta

Vältä suoraa auringonvaloa tämän lääkehoidon aikana ja 2 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Iho tulee huomattavasti herkemmäksi auringolle ja voi palaa, kihelmöidä tai rakkuloitua vaikeasti, jos et noudata seuraavia varotoimenpiteitä:

- Käytä aurinkovoiteita, joiden suojakerroin on korkea
- Käytä aina hattua ja vaatteita, jotka peittävät käsivartesi ja jalkasi
- Vältä solariumin käyttöä

Jos käytät rautatabletteja, sinkkilisiä, antasideja, didanosiiinia tai sukralfaattia

- Älä ota näitä lääkkeitä samanaikaisesti Tavanic-tablettien kanssa. Nämä lääkkeet on otettava viimeistään 2 tuntia ennen Tavanic-tabletteja tai aikaisintaan 2 tuntia Tavanic-tablettien ottamisen jälkeen.

Annostus

- Lääkäri päättää, montako Tavanic-tablettia sinun on otettava.
- Annos riippuu infektiotyypistä ja siitä, missä elimessä tulehdus on.
- Hoidon kesto riippuu tulehduksen vaikeusasteesta.

- Jos sinusta tuntuu, että lääkkeen teho on liian heikko tai voimakas, älä muuta annosta itsenäisesti, vaan kysy asiasta lääkäriltä.

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Nenän sivuontelotulehdus

- Kaksi Tavanic 250 mg tablettia kerran vuorokaudessa
- Tai yksi Tavanic 500 mg tabletti kerran vuorokaudessa

Keuhkotulehdus henkilöillä, joilla on pitkäaikaisia hengitysvaikeuksia

- Kaksi Tavanic 250 mg tablettia kerran vuorokaudessa
- Tai yksi Tavanic 500 mg tabletti kerran vuorokaudessa

Keuhkokuume

- Kaksi Tavanic 250 mg tablettia kerran tai kahdesti vuorokaudessa
- Tai yksi Tavanic 500 mg tabletti kerran tai kahdesti vuorokaudessa

Virtsatietulehdus, mukaan lukien munuaisten ja virtsarakon tulehdukset

- Yksi tai kaksi Tavanic 250 mg tablettia vuorokaudessa
- Tai ½ tai yksi Tavanic 500 mg tabletti vuorokaudessa

Eturauhastulehdus

- Kaksi Tavanic 250 mg tablettia kerran vuorokaudessa
- Tai yksi Tavanic 500 mg tabletti kerran vuorokaudessa

Ihon ja ihonalaisten kudosten, mm. lihasten, tulehdukset

- Kaksi Tavanic 250 mg tablettia kerran tai kahdesti vuorokaudessa
- Tai yksi Tavanic 500 mg tabletti kerran tai kahdesti vuorokaudessa

Aikuiset ja iäkkäät potilaat, joilla on munuaisvaivoja

Lääkäri saattaa määrätä pienemmän annoksen.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille eikä nuorille.

Jos otat enemmän Tavanic-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin, muuhun terveydenhuoltohenkilöstöön tai Myrkytystietokeskukseen. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri tietää, mitä olet ottanut. Haittavaikutuksina voi esiintyä kouristuskohtauksia, sekavuutta, huimausta, tajunnantason heikkenemistä, vapinaa, sydänvaivoja (jotka voivat aiheuttaa rytmihäiriöitä), pahoinvointia tai poltetta mahan alueella.

Jos unohdat ottaa Tavanic-tabletteja

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat, ellei ole jo melkein seuraavan annoksen aika. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Tavanic-tablettien oton

Älä lopeta Tavanic-tablettien käyttöä, vaikka voisitkin jo paremmin. On tärkeää, että otat lääkärin määräämän lääkekuurin loppuun. Jos lopetat tablettien ottamisen liian aikaisin, infektio voi uusiutua, tilasi voi heikentyä tai bakteerit voivat tulla vastustuskykyisiksi lääkkeelle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja häviävät usein lyhyen ajan kuluttua.

Lopeta Tavanic-tablettien käyttö ja mene lääkäriin tai sairaalaan välittömästi, jos havaitset seuraavan haittavaikutuksen:

Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Allerginen reaktio. Oireita voivat olla mm. ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet ja huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.

Lopeta Tavanic-tablettien käyttö ja mene lääkäriin välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita välitöntä lääkärinhoitoa:

Harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- Vesiripuli, joka voi olla veristä ja johon voi liittyä vatsakramppeja ja korkeaa kuumetta. Nämä voivat olla vaikeiden suolistovaivojen oireita.
- Jänteiden tai nivelsiteiden kipu ja tulehdus, jotka voivat johtaa repeämään. Tätä esiintyy useimmiten akillesjänteessä.
- Kouristuskohtaukset

Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Polttava, pistelevä kipu tai tunnottomuus. Nämä voivat olla ääreishermovaurioiden oireita.

Muut

- Vaikeat ihottumat, joihin saattaa liittyä rakkalamuodostusta tai ihon kesimistä huulten, silmien, suun, nenän ja sukuelinten alueella.
- Ruokahaluttomuus, ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, virtsan tummuus, kutina tai vatsan arkuus. Nämä voivat olla maksavaivojen (mm. kuolemaan johtavan maksan vajaatoiminnan) oireita.

Jos näkökykysi heikkenee tai jos sinulla on muuta häiriötä silmissä Tavanic-hoidon aikana, ota välittömästi yhteys silmälääkäriin.

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää pidempään kuin muutaman päivän ajan:

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Univaikeudet
- Päänsärky, huimaus
- Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli
- Tiettyjen veren maksaentsyymiarvojen suureneminen

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Bakteerien tai sienten määrän muutokset, *Candida*-hiivasienitulehdus, joka saattaa vaatia hoitoa
- Verikoetuloksissa havaittavat veren valkosoluarvojen muutokset (leukopenia, eosinofilia)
- Ahdistuneisuus, sekavuus, hermostuneisuus, uneliaisuus, vapina, kierto huimaus (tunne, että ympäristö kieppuu silmissä)
- Hengenahdistus
- Makuaistin muutokset, ruokahaluttomuus, vatsavaivat tai ruoansulatushäiriöt (dyspepsia), vatsakipu, vatsan turvotus (ilmavaivat) tai ummetus
- Kutina ja ihottuma, vaikea kutina tai nokkosihottuma, voimakas hikoilu
- Nivel- tai lihaskipu
- Poikkeavat verikoetulokset maksan (bilirubiiniarvon suureneminen) tai munuaisten (kreatiniiniarvon suureneminen) toimintahäiriöiden vuoksi
- Yleinen voimattomuus

Harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- Verihiutaleiden määrän vähenemisestä (trombosytopenia) johtuva mustelma- ja verenvuotoalttius
- Veren valkosolujen vähyys (neutropenia)
- Liiallinen immuunivaste (yliherkkyys)
- Verensokeriarvojen lasku (hypoglykemia). Tällä on merkitystä diabeetikoille.
- Näkö- ja kuuloharhat ja vainoharhat, ajattelun poikkeavuudet (psykoottiset reaktiot), joihin voi liittyä itsemurha-ajatusten ja -yritysten riski
- Masennus, mielenterveysongelmat, kiihtyneisyys, poikkeavat unet tai painajaiset
- Käsien ja jalkaterien kihelmöinti (parestesiat)
- Korvien soiminen (tinnitus) tai näköhäiriöt (näön hämärtyminen)
- Sydämen sykkeen nopeutuminen (takykardia) tai verenpaineen aleneminen (hypotensio)
- Lihashheikkous. Tällä on merkitystä potilaille, joilla on myasthenia gravis (harvinainen hermostosairaus).
- Munuaistoiminnan muutokset ja joskus munuaisten vajaatoiminta, joka saattaa johtua allergisesta munuaisreaktiosta (interstitiaalinefriitti)
- Kuume

Muut haittavaikutukset

- Veren punasolumäärän pieneneminen (anemia): punasolujen vaurioituminen voi aiheuttaa ihon kalpeutta tai keltaisuutta; kaikkien verisolujen väheneminen (pansytopenia).
- Kuume, kurkkukipu ja yleinen huonovointisuus, joka ei lieviy. Tämä voi johtua veren valkosolumäärän vähenemisestä (agranulosytoosi).
- Verenkierron heikkeneminen (anafylaktistyyppinen sokki)
- Verensokeriarvojen suureneminen (hyperglykemia) tai jopa tajuttomuuteen johtava verensokeriarvojen lasku (hypoglykeeminen kooma). Tällä on merkitystä diabeetikoille.
- Hajuaistin muutokset, haju- tai makuaistin häviäminen
- Liikkumis- ja kävelyvaikeudet (dyskinesia, ekstrapyramidaalihäiriö)
- Pyörtyminen
- Ohimenevä näön menetys
- Kuulon heikkeneminen tai menetys
- Poikkeavan nopea sydämen syke, henkeä uhkaava rytmihäiriö kuten sydänpysähdys, sydämen rytmin muutos (QT-ajan piteneminen, havaitaan EKG-tutkimuksessa eli sydänsähkökäyrässä)
- Hengitysvaikeus tai hengityksen vinkuminen (bronkospasmi)
- Allergiset keuhkoreaktiot
- Haimatulehdus
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle
- Allergisen reaktion aiheuttama verisuonitulehdus (vaskuliitti)
- Suutulehdus
- Lihastrepeämä ja lihasvaurio (rabdomyolyysi)
- Nivelten punoitus ja turvotus (niveltulehdus)
- Kipu, mm. selkä-, rinta- ja raajakipu
- Porfyriakohtaukset porfyriaa sairastavilla (hyvin harvinainen aineenvaihduntasairaus)
- Jatkuva päänsärky, johon voi liittyä näön hämärtymistä (idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Tavanic-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita, mutta on parasta säilyttää Tavanic-tabletit alkuperäisissä läpipainolevyissä ja ulkopakkauksessa kuivassa paikassa.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tavanic sisältää

Vaikuttava aine on levofloksasiini. Yksi Tavanic 250 mg tabletti sisältää 250 mg levofloksasiinia ja yksi Tavanic 500 mg tabletti sisältää 500 mg levofloksasiinia.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: krospovidoni, hypromelloosi, mikrokiteinen selluloosa ja natriumstearyylifumaraatti
- Tabletin päällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), talkki, makrogoli, keltainen rautaoksidi (E 172) ja punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Tavanic-tabletit ovat kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka otetaan suun kautta. Tabletit ovat pitkänomaisia, jakourteellisia ja väriltään vaalean kellertävänvalkoisia tai punertavanvalkoisia.

Tavanic 250 mg tabletteja on saatavana 1, 3, 5, 7, 10, 50 ja 200 tabletin pakkauksissa.

Tavanic 500 mg tabletteja on saatavana 1, 5, 7, 10, 50, 200 ja 500 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

[täytetään kansallisesti]

Valmistaja

[täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Tavanic

Tämä pakkausseloste ei sisällä kaikkia lääkettäsi koskevia tietoja. Jos sinulla on kysyttävää tai olet epävarma jostakin, ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.

[täytetään kansallisesti]