

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tavanic 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 ml infusionsvätska innehåller 250 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.
100 ml infusionsvätska innehåller 500 mg levofloxacin som levofloxacinhemihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:

50 ml infusionsvätska innehåller 7,9 mmol natrium vilket motsvarar 181 mg natrium.
100 ml infusionsvätska innehåller 15,8 mmol natrium vilket motsvarar 363 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, gulgrön isoton lösning med pH 4,3 till 5,3 och osmolaritet 282-322 mosm/liter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

- Samhällsförvärd pneumoni
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Tavanic infusionsvätska administreras genom långsam intravenös infusion en eller två gånger dagligen. Doseringen beror på typ och svårighetsgrad av infektionen och känslighet hos den förmodat orsakande patogenen. Behandling med Tavanic efter inledande behandling med intravenös beredning kan kompletteras med lämplig oral administrering enligt produktresumé för filmdragerade tabletter och anpassat för den individuella patienten. Samma doser kan användas förutsatt att bioekvivalensen av den parenterala och den perorala formuleringen är densamma.

Administreringssätt

Följande doseringsrekommendationer kan ges för Tavanic:

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

Indikation	Dagsdos (efter svårighetsgrad)	Behandlingslängd ¹ (efter svårighetsgrad)
Samhällsförvärvad pneumoni	500 mg en eller två gånger dagligen	7-14 dagar
Akut pyelonefrit	500 mg en gång dagligen	7-10 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg en gång dagligen	7-14 dagar
Kronisk bakteriell prostatit	500 mg en gång dagligen	28 dagar
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	500 mg en eller två gånger dagligen	7-14 dagar
Inhalationsantrax	500 mg en gång dagligen	8 veckor

¹ Behandlingstid inkluderar intravenös och oral behandling. Tidpunkten för att byta från intravenös till oral behandling beror på den kliniska situationen men är normalt 2-4 dagar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min)

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Tavanic infusionsvätska är endast avsedd för långsam intravenös infusion; den administreras en eller två gånger dagligen. Infusionstiden för 250 mg Tavanic infusionsvätska ska vara minst 30 minuter och för 500 mg Tavanic infusionsvätska ska infusionstiden vara minst 60 minuter (se avsnitt 4.4).

Inkompatibiliteter se avsnitt 6.2 och kompatibilitet med andra infusionsvätskor se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Tavanic infusionsvätska ska inte användas:

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Risk för resistens

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

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

Inhalationsantrax

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

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

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

Infusionstid

Rekommenderad infusionstid minst 30 minuter för 250 mg och 60 minuter för 500 mg Tavanic infusionsvätska ska iakttagas. Det är känt för ofloxacin att takykardi och en temporär minskning av blodtrycket kan utvecklas under infusion. I sällsynta fall kan, som en följd av ett kraftigt

blodtrycksfall, cirkulationskollaps inträffa. Om ett uttalat blodtrycksfall skulle inträffa under infusion av levofloxacin, (l- isomer av ofloxacin), skall infusionen avbrytas omedelbart.

Seninflammation och senruptur

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

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Myoklonus

Fall av myoklonus har rapporterats hos patienter som får levofloxacin (se avsnitt 4.8). Risken för myoklonus ökar hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen av levofloxacin inte justeras enligt kreatininclearance. Levofloxacin ska sättas ut omedelbart vid den första förekomsten av myoklonus och lämplig behandling ska sättas in.

Clostridium difficile-associerad diarré

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

Patienter predisponerade för kramper

Kinoloner kan sänka kramptröskeln och utlösa anfall. Levofloxacin är kontraindicerat hos patienter med epilepsi i anamnesen (se avsnitt 4.3). I likhet med andra kinoloner ska de användas med yttersta försiktighet hos patienter predisponerade för kramper eller vid samtidig behandling med aktiva substanser som sänker tröskeln för cerebrala kramper t.ex. teofyllin (se avsnitt 4.5). Vid krampanfall (se avsnitt 4.8) ska behandlingen med levofloxacin avbrytas.

Patienter med G-6 fosfatdehydrogenas-brist

Patienter med latent eller konstaterad brist på glukos-6 fosfatdehydrogenas kan ha benägenhet för hemolytiska reaktioner, när de behandlas med antibakteriella kinoloner. Om levofloxacin måste användas till dessa patienter ska potentiell uppkomst av hemolys övervakas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom levofloxacin huvudsakligen utsöndras via njurarna, ska dosen av Tavanic justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Överkänslighetsreaktioner

Levofloxacin kan orsaka allvarliga, potentiellt dödliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem och

anafylaktisk chock), ibland efter den första dosen (se avsnitt 4.8). Patienterna ska omedelbart avbryta behandlingen och kontakta sin läkare eller akutläkare, som kommer att initiera lämpliga nödgärder.

Allvarliga hudreaktioner

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

Dysglykemi

Som med alla kinoloner har störningar i blodsocker rapporterats, både hypoglykemi och hyperglykemi, inträffar oftare hos äldre, vanligen hos diabetiker som får samtidig behandling mer perorala antidiabetesmedel (t.ex. glibenklamid) eller med insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Hos diabetiker rekommenderas noggrann övervakning av blodglukos (se avsnitt 4.8). Behandlingen med Tavanic bör avbrytas omedelbart om en patient rapporterar störningar i blodsocker och annan icke-kinolon antibiotika bör övervägas.

Förebyggande av fotosensibilisering

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

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

På grund av en eventuell ökning av protrombintiden (INR) och/eller blödning hos patienter som behandlas med levofloxacin kombinerat med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin), bör upprepade koagulationstester utföras när dessa läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

Psykotiska reaktioner

Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som får kinoloner, inklusive levofloxacin. I mycket sällsynta fall har dessa utvecklats till självmordstankar och självskadebeteende, ibland efter en enda dos av levofloxacin (se avsnitt 4.8). I händelse av att patienten utvecklar sådana reaktioner bör behandlingen med levofloxacin omedelbart avbrytas vid första tecken eller symtom på dessa reaktioner och patienterna bör rådaskontaktas för rådgivning. Annan icke-kinolon antibiotika bör övervägas och lämpliga åtgärder sättas in. Försiktighet rekommenderas om levofloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med anamnes på psykiatrisk sjukdom.

QT-förlängning

Försiktighet bör iakttas när fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, används hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet som till exempel:

- medfött långt QT-syndrom
- samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- obehandlad elektrolytrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi)

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning.

Försiktighet bör därför iakttas under användning av fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, för dessa populationer.

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

Perifer neuropati

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

Lever och gallvägar

Fall av levernekros och dödlig leversvikt har rapporterats med levofloxacin, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar t.ex. sepsis (se avsnitt 4.8). Patienter bör uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symtom på leversjukdom utvecklas som anorexi, gulsot, mörk urin, pruritus eller ömmande buk.

Försämring av myasthenia gravis

Fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, har neuromuskulärt blockerande aktivitet och kan förvärra muskelsvaghet hos patienter med myasthenia gravis. Allvarliga biverkningar som rapporterats efter godkännandet, inklusive dödsfall och behov av andningshjälp, har associerats med användning av fluorokinolon hos patienter med myasthenia gravis. Levofloxacin rekommenderas inte till patienter med känd anamnes på myasthenia gravis.

Synstörningar

Om synen blir nedsatt eller om några effekter på ögonen upplevs, ska en ögonspecialist konsulteras omedelbart (se avsnitten 4.7 och 4.8).

Superinfektion

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

Interferens med laboratorieprover

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

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

Aortaaneurysm och -dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med

befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, kärlateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

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

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

Akut pankreatit

Akut pankreatit kan förekomma hos patienter som tar levofloxacin. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Patienter som upplever illamående, allmän sjukdomskänsla, obehag i buken, akut buksmärta eller kräkningar ska ha en omedelbar medicinsk utvärdering. Om akut pankreatit misstänks, ska behandlingen med levofloxacin avbrytas; om det bekräftas, ska behandlingen med levofloxacin inte återupptas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med tidigare anamnes på pankreatit (se avsnitt 4.8).

Blodsjukdomar

Benmargssvikt inklusive leukopeni, neutropeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, trombocytopeni, aplastisk anemi eller agranulocytos kan utvecklas under behandling med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Om någon av dessa blodsjukdomar misstänks ska blodvärden kontrolleras. Vid onormala resultat ska utsättning av behandling med levofloxacin övervägas.

Tavanic innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 363 mg natrium per flaska, motsvarande 18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på Tavanic

Teofyllin, fenbufen eller liknande icke-steroida antiinflammatoriska medel

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

Koncentrationen av levofloxacin var 13 % högre i närvaro av fenbufen än vid monoterapi.

Probenecid och cimetidin

Probenecid och cimetidin har en statistiskt signifikant effekt på eliminationen av levofloxacin. Renalt clearance av levofloxacin reducerades av cimetidin (24 %) och probenecid (34 %). Detta beror på att

båda substanserna har förmåga att blockera den renala tubulära sekretionen av levofloxacin. Med de testdoser som gavs i studien är det emellertid osannolikt att de signifikanta kinetiska skillnaderna har någon klinisk relevans.

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

Övrig relevant information

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

Tavanics effekt på andra läkemedel

Ciklosporin

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

Vitamin K-antagonister

Ökad protrombintid (INR) och/eller blödning, som kan vara allvarlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin). Koagulationstester bör därför följas hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

I likhet med andra fluorokinoloner bör levofloxacin användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider) (se avsnitt 4.4 QT-förlängning).

Övrig relevant information

I en farmokinetisk interaktionsstudie påverkade levofloxacin inte farmakokinetiken hos teofyllin (som är ett mönstersubstrat för CYP1A2), vilket tyder på att levofloxacin inte är en CYP1A2-hämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Levofloxacin är kontraindicerat hos ammande kvinnor. Det finns otillräcklig information om utsöndring av levofloxacin i bröstmjolk. Andra fluorokinoloner utsöndras dock i bröstmjolk. I avsaknad av humandata och då experimentella data antyder en risk för att fluorokinoloner kan skada vikt bärande brosk hos växande organismer, får levofloxacin inte ges till ammande kvinnor (se avsnitten 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos råttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell med biverkningar

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Svampinfek- tioner inklusive candida- infektion Resistens mot patogener		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni (se avsnitt 4.4) Eosinofili	Trombocytopeni Neutropeni (se avsnitt 4.4)	Benmargssvikt inklusive aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, hemolytisk anemi (se avsnitt 4.4)
Immunsysteme t			Angioödem Överkänslighet (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk chock ^a Anafylaktoid chock ^a (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet			Inadekvat ADH- sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	Hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)	Hyperglykemi (se avsnitt 4.4)

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar*	Sömnlöshet	Ångest Förvirrings- tillstånd Ängslan	Psykotiska reaktioner (med t.ex. hallucinationer, paranoia) Depression Agitation Onormala drömmar Mardrömmar Delirium	Psykotiska reaktioner med självskadande beteende inklusive självmordstankar eller självmordsförsök (se avsnitt 4.4) Mani
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Sömnighet Tremor Smakstörning	Konvulsion (se avsnitten 4.3 och 4.4) Parestesi Minnesnedsättning	Perifer sensorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Perifer sensomotorisk neuropati (se avsnitt 4.4) Luktstörning inklusive avsaknad av luktsinne Dyskinesi Extrapyramidal störning Förlorad smakförmåelse Synkope Benign intrakraniell hypertension Myoklonus (se avsnitt 4.4)
Ögon*			Synstörningar såsom dimsyn (se avsnitt 4.4)	Övergående synnedsättning (se avsnitt 4.4), uveit
Öron och balansorgan*		Vertigo	Tinnitus	Hörselnedsättning Hörselskada
Hjärtat**			Takykardi Palpitation	Ventrikeltakykardi som kan leda till hjärtstillestånd Ventrikulärrytm och torsade de pointes (har främst rapporterats hos patienter med riskfaktorer för QT- förlängning), EKG QT- förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.9)
Blodkärl**	Flebit		Hypotension	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné		Bronkospasm Allergisk pneumonit
Magtarmkanalen	Diarré Kräkning Illamående	Buksmärta Dyspepsi Flatulens Förstoppning		Blodig diarré vilket i mycket sällsynta fall kan indikera enterokolit inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4) Pankreatit (se avsnitt 4.4)

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar	Lever- enzymsteg- ring (ALAT/AS AT, alkaliska fosfater, GGT)	Bilirubinök- ning		Gulsot och allvarlig leverskada inklusive fall med dödlig akut leversvikt, främst hos patienter med allvarliga underliggande sjukdomar (se avsnitt 4.4) Hepatit
Hud och subkutan vävnad ^b		Utslag Klåda Urtikaria Hyperhidros	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnson syndrom Erythema multiforme Fotosensitivetsreaktion (se avsnitt 4.4) Leukocytoklastisk vaskulit Stomatit Hyperpigmentering av huden Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskele- tala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Sensjukdomar (se avsnitten 4.3 och 4.4) inklusive tendinit (t.ex. akillessena) Muskelsvaghet, som kan vara av särskild betydelse för patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys Senruptur (t.ex. akillessena) (se avsnitten 4.3 och 4.4) Ligamentruptur Muskelruptur Artrit
Njurar och urinvägar		Serumkrea- tininökning	Akut njursvikt (t.ex. på grund av interstitiell nefrit)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället*	Reaktioner vid infusions- stället (smärta, rodnad)	Asteni	Feber	Smärta (inklusive smärta i rygg, bröst och extremiteter)

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

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

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

- porfyriattacker hos patienter med porfyri

* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, och neuralgi, trötthet, psykiska symtom (inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstankar), försämrat minne, och

försämrad koncentration och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

****** Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Enligt toxicitetsstudier på djur eller kliniska farmakologistudier utförda med supratherapeutiska doser är symptom från centrala nervsystemet såsom konfusion, yrsel, nedsatt medvetande och konvulsiva kramper, förlängt QT-intervall, de viktigaste symptomen att förvänta vid akut överdosering av Tavanic infusionsvätska.

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

Vid överdosering ska symptomatisk behandling ges. EKG-övervakning ska ske pga möjligheten av förlängning av QT-intervall. Hemodialys, inklusive peritonealdialys och CAPD, är inte effektiv att avlägsna levofloxacin från kroppen. Ingen specifik antidot finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner

ATC-kod: J01MA12

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

Verkningsmekanism

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

PK/PD förhållande

Graden av baktericid aktivitet för levofloxacin beror på förhållandet mellan den maximala koncentrationen i serum (C_{max}) eller ytan under kurvan (AUC) och minsta hämmande koncentration (MIC).

Resistensmekanism

Resistens mot levofloxacin förvärfas genom en stegvis process med mutationer vid målstället både hos typ II topoisomeras, DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra resistensmekanismer, som

svår genomträngliga barriärer (vanliga hos *Pseudomonas aeruginosa*) och effluxmekanismer, kan också påverka känsligheten för levofloxacin.

Korsresistens mellan levofloxacin och andra fluorokinoloner har observerats. På grund av verkningsmekanismen föreligger i allmänhet ingen korsresistens mellan levofloxacin och andra klasser av antibakteriella medel.

Brytpunkter

MIC-brytpunkterna rekommenderade av EUCAST för levofloxacin skiljer känsliga organismer från organismer känsliga vid ökad exponering och organismer känsliga vid ökad exponering från resistent organismer. De visas i tabellen nedan för MIC-testning (mg/l).

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för levofloxacin (version 10.0, 2020-01-01):

Patogen	Känsliga	Resistenta
Enterobacterales	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulasnegativa stafylokocker	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0.06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0.125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguincola, urinae</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Farmakokinetik-farmakodynamik brytpunkter (ej artrelaterade)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

1: endast okomplicerade urinvägsinfektioner

2: Känslighet kan härledas från känslighet för ciprofloxacin

Förekomsten av resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information avseende resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertråd sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter

Aeroba grampositiva bakterier

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus methicillin-susceptible

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, group C and G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Aeroba gramnegativa bakterier

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Anaeroba bakterier

Peptostreptococcus

Övriga

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Arter för vilka förvärvat resistens kan orsaka problem

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus methicillin-resistent[#]

Coagulase negative *Staphylococcus spp*

Aeroba gramnegativa bakterier

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaeroba bakterier

Bacteroides fragilis

Ärftligt resistent stammar

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecium

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Föda har liten effekt på absorptionen av levofloxacin.

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

Distribution

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

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

Penetration av vävnader och kroppsvätskor

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

Metabolism

Levofloxacin metaboliseras i mycket liten utsträckning till desmetyllevofloxacin och levofloxacin N-oxid. Dessa metaboliter svarar för <5 % av dosen och utsöndras i urinen. Levofloxacin är stereokemiskt stabilt och genomgår ej kiral inversion.

Eliminering

Efter peroral och intravenös tillförsel elimineras levofloxacin relativt långsamt från plasma ($t_{1/2}$ = 6-8 timmar). Utsöndringen sker huvudsakligen via njurarna (>85 % av den administrerade dosen).

Genomsnittligt synbar total kroppsclearance efter en enstaka dos av 500 mg var 175 +/-29,2 ml/min.

Det finns inga väsentliga skillnader avseende levofloxacins farmakokinetik efter en intravenös eller en peroral dos, vilket tyder på att den perorala och den intravenösa administreringsvägen är utbytbar.

Linjäritet

Levofloxacins farmokinetik är linjär i intervallet 50 till 1000 mg.

Särskilda patientgrupper

Patienter med njurinsufficiens

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

Farmakokinetik vid njurinsufficiens efter en enstaka dos av 500 mg

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

Äldre personer

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

Könsskillnader

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Levofloxacin inducerade ej genmutationer hos bakterieceller eller däggdjursceller, men gav upphov till kromosomavvikelser *in vitro* i lungceller från kinesisk hamster. Dessa effekter kan tillskrivas hämning av topoisomeras II. *In vivo*-tester (mikrokärna, syster-kromatidutbyte, felaktig DNA-syntes, dominant letaltest) visade ingen gentoxisk potential.

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

I likhet med andra fluorokinoloner visade levofloxacin effekter på brosk (blåsor och kaviteter) hos råttor och hundar. Dessa fynd var mer uttalade hos unga djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får ej blandas med heparin och alkaliska lösningar (t ex natriumvätekarbonat). Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter perforering av gummiproppen: omedelbar användning (se avsnitt 6.6).

Från mikrobiologiskt perspektiv ska infusionsvätskan användas omedelbart. Om infusionsvätskan inte används omedelbart är hållbarhetstider och förhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Inspektera visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml glasflaska (typ 1) med en flänskapsyl (aluminium), en propp (klorbutylgummi) och ett lock (avtagbart, polypropylen). Varje flaska innehåller 50 ml infusionsvätska. Förpackningsstorlekar 1 och 5 flaskor.

100 ml typ 1 glasflaska med en flänskapsyl (aluminium), en propp (klorbutylgummi) och ett lock (avtagbart, polypropylen). Varje flaska innehåller 100 ml infusionsvätska. Förpackningsstorlekar 1, 5 och 20 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Tavanic infusionsvätska ska användas omedelbart (inom 3 timmar) efter det att gummiproppen perforerats för att bakteriell kontamination ska förhindras. Skydd mot ljus är ej nödvändigt under infusionen.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Lösningen ska inspektera visuellt före användning. Endast klar, gulgrön lösning utan partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Blandning med andra infusionsvätskor:

Tavanic infusionsvätska är kompatibel med följande infusionsvätskor:

Natriumklorid 9 mg/ml

Glukos 50 mg/ml

Ringer-glukos 25 mg/ml

Kombinationslösningar för parenteral infusion (aminosyror, glukos, elektrolyter).

Se avsnitt 6.2 för inkompatibiliteter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14134

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1998-03-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2012-07-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-08