

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tavanic 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Tavanic 500 mg περιέχει 500 mg λεβοφλοξασίνης ως ημιδρική λεβοφλοξασίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγή, ανοιχτού κιτρινόλευκου έως ερυθρόλευκου χρώματος. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tavanic ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Οξεία πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών (βλ. παράγραφο 4.4)
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα
- Εισπνοή βακτηριακού άνθρακα: προφύλαξη μετά την έκθεση και θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις παρακάτω αναφερόμενες λοιμώξεις το Tavanic θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν κρίνεται ακατάλληλη η χρήση άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως για τη θεραπεία αυτών των λοιμώξεων.

- Οξεία παραρρινοκολπίτιδα,
- Οξεία παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας περιλαμβανομένης της βρογχίτιδας
- Πνευμονία της κοινότητας
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων
- Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)

Το Tavanic μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ολοκλήρωση της θεραπείας σε ασθενείς που έχουν δείξει βελτίωση με την αρχική θεραπεία με ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων .

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Tavanic χορηγούνται μία ή δύο φορές ημερησίως. Η δοσολογία εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της λοίμωξης και την ευαισθησία του πιθανολογούμενου αιτιοπαθογόνου. Τα δισκία Tavanic μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν για την ολοκλήρωση της θεραπείας σε ασθενείς που έχουν δείξει

βελτίωση με την αρχική θεραπεία με ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη. Δεδομένης της βιοισοδυναμίας της παρεντερικής και από του στόματος μορφών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ίδια δοσολογία.

Δοσολογία

Μπορούν να δοθούν οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις για το Tavanic:

Δοσολογία σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >50 ml/min)

Ένδειξη	Ημερήσιο δοσολογικό σχήμα (ανάλογα με τη σοβαρότητα)	Διάρκεια θεραπείας (ανάλογα με τη σοβαρότητα)
Οξεία παραρρινοκολπίτιδα	500 mg μία φορά ημερησίως	10-14 ημέρες
Οξεία παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας περιλαμβανομένης της βρογχίτιδας	500 mg μία φορά ημερησίως	7-10 ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας	500 mg μία ή δύο φορές ημερησίως	7-14 ημέρες
Οξεία πυελονεφρίτιδα	500 mg μία φορά ημερησίως	7-10 ημέρες
Επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών	500 mg μία φορά ημερησίως	7-14 ημέρες
Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα	250 mg μία φορά ημερησίως	3 ημέρες
Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα	500 mg μία φορά ημερησίως	28 ημέρες
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων	500 mg μία ή δύο φορές ημερησίως	7-14 ημέρες
Εισπνοή βακτηριακού άνθρακα	500 mg μία φορά ημερησίως	8 εβδομάδες

Ειδικοί πληθυσμοί

Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤50 ml/min)

	Δοσολογικό σχήμα		
	250 mg/24ωρο	500 mg/24ωρο	500 mg/12ωρο
Κάθαρση κρεατινίνης	<i>πρώτη δόση:</i> 250 mg	<i>πρώτη δόση:</i> 500 mg	<i>πρώτη δόση:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>μετά:</i> 125 mg/24 ώρες	<i>μετά:</i> 250 mg/24 ώρες	<i>μετά:</i> 250 mg/12 ώρες
19-10 ml/min	<i>μετά:</i> 125 mg/48 ώρες	<i>μετά:</i> 125 mg/24 ώρες	<i>μετά:</i> 125 mg/12 ώρες
<10 ml/min (συμπεριλαμβανόμενης της αιμοκάθαρσης και της CAPD) ¹	<i>μετά:</i> 125 mg/48 ώρες	<i>μετά:</i> 125 mg/24 ώρες	<i>μετά:</i> 125 mg/24 ώρες

¹ Δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση επιπρόσθετων δόσεων μετά από αιμοκάθαρση ή συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD).

Επηρεασμένη ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης, καθώς η λεβοφλοξασίνη δεν μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό από το ήπαρ και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς.

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός από εκείνη που επιβάλλεται με βάση την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4 “Τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα” και “Παράταση του διαστήματος QT”).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Tavanic αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους στην ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Tavanic θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, χωρίς να θρυμματίζονται, με επαρκή ποσότητα υγρού. Μπορούν να διαιρεθούν στη χαραγή για τη ρύθμιση της δοσολογίας. Τα δισκία μπορούν να ληφθούν κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή μεταξύ των γευμάτων. Τα δισκία Tavanic θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση αλάτων σιδήρου, αλάτων ψευδαργύρου, αντιόξινων που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο, διδανοσίνης (μόνο σκευάσματα διδανοσίνης με ρυθμιστικούς παράγοντες που περιέχουν αργίλιο ή μαγνήσιο) και σουκραλφάτης, καθώς μπορεί να προκύψει μείωση της απορρόφησης (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Τα δισκία λεβοφλοξασίνης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη λεβοφλοξασίνη ή σε άλλες κινολόνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- σε επιληπτικούς ασθενείς,
- σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχών των τενόντων που σχετίζονται με τη χορήγηση φθοριοκινολονών,
- σε παιδιά ή σε εφήβους στην ανάπτυξη,
- κατά τη διάρκεια της κύησης,
- σε θηλάζουσες γυναίκες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση της λεβοφλοξασίνης θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς οι οποίοι στο παρελθόν έχουν εμφανίσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση προϊόντων που περιέχουν κινολόνες ή φθοριοκινολόνες (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία αυτών των ασθενών με λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο επί απουσίας εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών και μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Κίνδυνος ανθεκτικότητας

Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *S. Aureus* (MRSA) είναι πιθανό να διαθέτει από κοινού ανθεκτικότητα στις φθοριοκινολόνες συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης. Επομένως η λεβοφλοξασίνη δεν συστήνεται για τη θεραπεία γνωστών ή λοιμώξεων ύποπτων για MRSA εκτός εάν τα εργαστηριακά αποτελέσματα επιβεβαιώσουν την ευαισθησία του οργανισμού στη λεβοφλοξασίνη (και οι αντιβακτηριακοί παράγοντες που συνήθως συστήνονται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από MRSA κρίνονται ακατάλληλοι).

Η λεβοφλοξασίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της οξείας παραρρινοκολπίτιδας και της οξείας έξαρσης της χρόνιας βρογχίτιδας όταν αυτές οι λοιμώξεις είναι επαρκώς τεκμηριωμένες.

Η ανθεκτικότητα του *E. Coli* (το πιο συχνό παθογόνο που εμπλέκεται στις λοιμώξεις του ουροποιητικού) στις φθοριοκινολόνες, ποικίλει στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Συστήνεται στους επαγγελματίες της υγείας που συνταγογραφούν να λαμβάνουν υπόψη τους την τοπική συχνότητα εμφάνισης της ανθεκτικότητας του *E. Coli* στις φθοριοκινολόνες.

Εισπνοή βακτηριακού άνθρακα: η χρήση του στους ανθρώπους βασίζεται στα στοιχεία ευαισθησίας του *Bacillus anthracis in vitro* και σε δεδομένα από μελέτες σε ζώα μαζί με περιορισμένα στοιχεία σε ανθρώπους. Οι γιατροί που συνταγογραφούν θα πρέπει να ανατρέχουν στα εθνικά έγγραφα ή/και στις διεθνείς συμφωνίες ειδικών σχετικά με τη θεραπεία του βακτηριακού άνθρακα.

Παρατεταμένες και δυνητικά μη αναστρέψιμες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν αναπηρία

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις παρατεταμένων (διάρκειας μηνών ή ετών), δυνητικά μη αναστρέψιμων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν αναπηρία, οι οποίες προσβάλλουν διαφορετικά και ενίοτε πολλαπλά συστήματα του οργανισμού (μυοσκελετικές, νευρολογικές, ψυχιατρικές και αισθητικές) σε ασθενείς που λαμβάνουν κινολόνες και φθοριοκινολόνες ανεξάρτητα από την ηλικία τους και τους προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Η λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως κατά την εμφάνιση των πρώτων σημείων ή συμπτωμάτων οποιασδήποτε σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας και θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συμβουλευούνται τον συνταγογράφο ιατρό τους.

Τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα

Τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα (ιδιαίτερα, αλλά όχι αποκλειστικά, του Αχίλλειου τένοντα), μερικές φορές αμφοτερόπλευρες, μπορεί να εμφανιστούν ήδη εντός 48 ωρών από την έναρξη της θεραπείας με κινολόνες και φθοριοκινολόνες και έχει αναφερθεί ότι εμφανίζονται ακόμα και για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής. Ο κίνδυνος εμφάνισης τενοντίτιδας και ρήξης τένοντα είναι αυξημένος σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, σε ασθενείς που λαμβάνουν ημερήσιες δόσεις των 1.000 mg, καθώς και σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να αποφεύγεται.

Με την πρώτη ένδειξη τενοντίτιδας (π.χ., επώδυνο οίδημα, φλεγμονή) η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικής αγωγής. Το προσβεβλημένο άκρο(α) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα (π.χ. ακινητοποίηση). Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων τενοντοπάθειας.

Νόσος που σχετίζεται με το Clostridium difficile

Η διάρροια, ιδιαίτερα εάν είναι σοβαρή, εμμένουσα ή/και αιμορραγική, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με λεβοφλοξασίνη (συμπεριλαμβανομένων μερικών εβδομάδων μετά την αγωγή), μπορεί να είναι σύμπτωμα της νόσου που σχετίζεται με το *Clostridium difficile* (CDAD). Η σοβαρότητα της CDAD κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή, η σοβαρότερη μορφή της οποίας είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Είναι, συνεπώς, σημαντικό να ληφθεί υπόψη αυτή η διάγνωση σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με λεβοφλοξασίνη. Εάν υπάρχει υποψία CDAD ή εάν επιβεβαιωθεί, πρέπει να διακόπτεται αμέσως η χορήγηση λεβοφλοξασίνης και να ξεκινάει η κατάλληλη θεραπεία χωρίς καθυστέρηση. Σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις αντενδείκνυται τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα του εντέρου.

Ασθενείς με προδιάθεση για επιληπτικούς σπασμούς

Οι κινολόνες μπορεί να μειώσουν τον ουδό των επιληπτικών σπασμών και μπορεί να προκαλέσουν επιληπτικούς σπασμούς. Η λεβοφλοξασίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας (βλ. παράγραφο 4.3) και όπως οι άλλες κινολόνες πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση για επιληπτικούς σπασμούς ή ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται δραστικές ουσίες που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών σπασμών, όπως η θεοφυλλίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση εμφάνισης επιληπτικών σπασμών (βλ. παράγραφο 4.8), η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη πρέπει να διακόπτεται.

Ασθενείς με έλλειψη αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης

Οι ασθενείς με λανθάνουσα ή υφιστάμενη έλλειψη της δράσης της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G-6-PD) μπορεί να είναι επιρρεπείς σε αιμολυτικές αντιδράσεις όταν λαμβάνουν θεραπεία με

αντιβακτηριδιακούς παράγοντες της ομάδας των κινολονών. Επομένως εάν η λεβοφλοξασίνη πρέπει να χορηγηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, πιθανό συμβάν αιμόλυσης πρέπει να ελέγχεται.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η λεβοφλοξασίνη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, χρειάζεται ρύθμιση της δόσης του Tavanic σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η λεβοφλοξασίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές, δυνητικά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοίδημα έως και αναφυλακτική καταπληξία), ορισμένες φορές ακόμη και μετά την πρώτη δόση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως τη θεραπεία και να επικοινωνούν με τον γιατρό τους ή έναν γιατρό στο τμήμα επείγοντων περιστατικών, ο οποίος θα ξεκινήσει τη χορήγηση των κατάλληλων μέτρων επείγουσας αντιμετώπισης.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), συμπεριλαμβανομένων της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN: επίσης γνωστή ως σύνδρομο Lyell), του συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και του συνδρόμου αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, έχουν αναφερθεί με τη λεβοφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να παρακολουθούνται στενά. Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικής θεραπείας. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση, όπως SJS, TEN ή DRESS, με τη χρήση λεβοφλοξασίνης, δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου θεραπεία με λεβοφλοξασίνη σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

Δυσγλυκαιμία

Όπως με όλες τις κινολόνες, έχουν αναφερθεί διαταραχές στη γλυκόζη αίματος, συμπεριλαμβανομένης της υπογλυκαιμίας και της υπεργλυκαιμίας, που εμφανίζονται συχνότερα στους ηλικιωμένους, συνήθως σε διαβητικούς ασθενείς που λάμβαναν συγχρηγογούμενη θεραπεία με έναν από του στόματος υπογλυκαιμικό παράγοντα (π.χ. γλιβενκλαμίδη) ή ινσουλίνη. Περιστατικά υπογλυκαιμικού κώματος έχουν αναφερθεί. Στους διαβητικούς ασθενείς συστήνεται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν ο ασθενής αναφέρει διαταραχές στη γλυκόζη αίματος, το Tavanic θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικής αντιβακτηριακής θεραπείας, εκτός φθοροκινολόνης.

Πρόληψη φωτοευαισθησίας

Έχει αναφερθεί φωτοευαισθησία με τη λεβοφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Συστήνεται οι ασθενείς να μην εκτίθενται χωρίς λόγο σε έντονο ηλιακό φως ή σε τεχνητές υπεριώδεις ακτίνες (π.χ. λάμπα ηλιακής ακτινοβολίας, σολάριουμ) κατά τη διάρκεια της αγωγής και για 48 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας για την πρόληψη φωτοευαισθησίας.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ

Λόγω πιθανής αύξησης των τιμών του ελέγχου για την αξιολόγηση της πήξης του αίματος (PT/INR) ή/και της αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοφλοξασίνη σε συνδυασμό με κάποιον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη), πρέπει να παρακολουθείται η πήκτικότητα του αίματος όταν υπάρχει συγχρηγογηση αυτών των φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

Ψυχωσικές αντιδράσεις

Ψυχωσικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, αυτές εξελίχθηκαν σε αυτοκτονικές σκέψεις και αυτοκαταστροφική συμπεριφορά – ορισμένες φορές μετά από μία και μόνη δόση λεβοφλοξασίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση κατά την οποία ο ασθενής εμφανίσει τέτοιες αντιδράσεις, πρέπει να διακόπτεται αμέσως η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη με τα πρώτα σημεία ή συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν με τον

θεράποντα ιατρό τους για συμβουλές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικής αντιβακτηριακής θεραπείας, εκτός φθοροκινολόνης. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή εάν πρόκειται να χορηγηθεί λεβοφλοξασίνη σε ψυχωσικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικής νόσου.

Παράταση του διαστήματος QT

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση φθοροκινολονών, συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης, σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, όπως, για παράδειγμα:

- συγγενές σύνδρομο παράτασης QT
- συγχορήγηση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA και III, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μακρολίδες, αντιψυχωσικά).
- μη ρυθμισμένο ισοζύγιο ηλεκτρολυτών (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία)
- καρδιακή νόσος (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι γυναίκες μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε φάρμακα που παρατείνουν το QTc. Επομένως χρειάζεται προσοχή η χρήση φθοροκινολονών, συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης, σε αυτούς τους πληθυσμούς (βλ. παράγραφο 4.2 *Ηλικιωμένοι*, 4.5, 4.8, και 4.9).

Περιφερική νευροπάθεια

Περιπτώσεις αισθητικής ή αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας που οδηγεί σε παραισθησία, υπαισθησία, δυσαισθησία ή αδυναμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν κινολόνες και φθοροκινολόνες. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να συμβουλευούνται να ενημερώσουν τον ιατρό τους πριν από τη συνέχιση της θεραπείας σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων νευροπάθειας, όπως άλγος, αίσθημα καύσου, μυρμηκίαση, μούδιασμα ή αδυναμία, προκειμένου να προληφθεί η ανάπτυξη μίας δυνητικά μη αναστρέψιμης κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.8).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών

Περιπτώσεις ηπατικής νέκρωσης έως και θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί με τη λεβοφλοξασίνη, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες νόσους, π.χ. σήψη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να διακόπτουν τη θεραπεία και να επικοινωνούν με τον γιατρό τους εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ηπατικής νόσου, όπως ανορεξία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, κνησμός ή ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα.

Παρόξυνση μυασθένειας gravis

Οι φθοροκινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης, μπορούν να προκαλέσουν νευρομυϊκό αποκλεισμό και μπορεί να επιδεινώσουν τη μυϊκή αδυναμία σε ασθενείς με μυασθένεια gravis. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων θανάτων και της ανάγκης για αναπνευστική υποστήριξη, έχουν συσχετισθεί με τη χρήση φθοροκινολονών σε ασθενείς με μυασθένεια gravis. Η λεβοφλοξασίνη δεν συστήνεται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό μυασθένειας gravis.

Διαταραχές όρασης

Εάν η όραση επηρεαστεί ή παρουσιάζονται κάποιες επιδράσεις στους οφθαλμούς, θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ενός οφθαλμίατρου αμέσως (βλ. παραγράφους 4.7 και 4.8).

Επαναλοίμωξη

Η χρήση λεβοφλοξασίνης, ειδικά εάν είναι παρατεταμένη, μπορεί να οδηγήσει σε υπέρμετρη ανάπτυξη μη-ευαίσθητων μικροοργανισμών. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί νέα λοίμωξη, πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Παρεμβολή σε εργαστηριακή εξέταση

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοφλοξασίνη, ο προσδιορισμός οπιούχων στα ούρα μπορεί να δώσει ψευδώς-θετικά αποτελέσματα. Μπορεί να είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση των θετικών αποτελεσμάτων σε ελέγχους αντίχενωσης οπιούχων μέσω μίας περισσότερο ειδικής μεθόδου.

Η λεβοφλοξασίνη μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη του *Mycobacterium tuberculosis* και επομένως, μπορεί να δώσει ψευδώς-αρνητικά αποτελέσματα στη βακτηριολογική διάγνωση της φυματίωσης.

Αορτικό ανεύρυσμα και διαχωρισμός της αορτής

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο αορτικού ανeurύσματος και διαχωρισμού της αορτής μετά τη λήψη φθοριοκινολονών, ιδίως στον γηραιότερο πληθυσμό.

Συνεπώς, οι φθοριοκινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και αφού πρώτα εξεταστούν άλλες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό ανeurύσματος ή για τους ασθενείς που έχουν διαγνωσμένο προϋπάρχον αορτικό ανeurυσμα και/ή διαχωρισμό της αορτής ή παρουσιάζουν άλλους παράγοντες κινδύνου ή παθήσεις προδιάθεσης για αορτικό ανeurυσμα και διαχωρισμό της αορτής (π.χ. σύνδρομο Marfan, αγγειακό σύνδρομο Ehlers-Danlos, αρτηριίτιδα Takayasu, γιγαντοκυτταρική αρτηριίτιδα, νόσο του Behcet, υπέρταση, γνωστή αθηροσκληρώση).

Σε περίπτωση αιφνίδιου πόνου στην κοιλιά, στο στήθος ή στη ράχη, οι ασθενείς συνιστάται να προσέρχονται στα επείγοντα περιστατικά και να συμβουλευονται άμεσα γιατρό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Tavanic

Άλατα σιδήρου, άλατα ψευδαργύρου, αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο, διδανασίνη

Η απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης μειώνεται σημαντικά όταν άλατα σιδήρου ή αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο, ή διδανασίνη (μόνο σκευάσματα διδανασίνης με ρυθμιστικούς παράγοντες που περιέχουν αργίλιο ή μαγνήσιο) συγχωρηθούν με τα δισκία Tavanic. Ταυτόχρονη χορήγηση φθοριοκινολονών με πολυβιταμίνες που περιέχουν ψευδάργυρο φαίνεται ότι μειώνει την από του στόματος απορρόφησή τους. Συνιστάται τα σκευάσματα που περιέχουν δισθενή ή τρισθενή κατιόντα όπως άλατα σιδήρου, άλατα ψευδαργύρου ή αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο, ή διδανασίνη (μόνο σκευάσματα διδανασίνης με ρυθμιστικούς παράγοντες που περιέχουν αργίλιο ή μαγνήσιο) να μη λαμβάνονται 2 ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση των δισκίων Tavanic (βλ. παράγραφο 4.2). Το ανθρακικό ασβέστιο έχει ελάχιστη επίδραση στην από του στόματος απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης.

Σουκραλαφάτη

Η βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων Tavanic μειώνεται σημαντικά όταν συγχωρηθούν με σουκραλαφάτη. Εάν ο ασθενής πρόκειται να λάβει μαζί σουκραλαφάτη και Tavanic, είναι καλύτερα να χορηγείται η σουκραλαφάτη 2 ώρες μετά τη χορήγηση του δισκίου Tavanic (βλ παράγραφο 4.2).

Θεοφυλλίνη, φενμπουφένη ή παρόμοια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Σε μια κλινική μελέτη δεν βρέθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της λεβοφλοξασίνης με τη θεοφυλλίνη. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί έντονη μείωση στον ουδό επιληπτικών σπασμών όταν οι κινολόνες συγχωρηθούν με θεοφυλλίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή άλλους παράγοντες που μειώνουν τον ουδό των σπασμών.

Οι συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης ήταν περίπου 13% υψηλότερες όταν συγχωρηγήθηκε φενμπουφένη σε σχέση με τη μονοθεραπεία.

Προβενεσίδη και σιμετιδίνη

Η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση της λεβοφλοξασίνης. Η νεφρική κάθαρση της λεβοφλοξασίνης μειώθηκε από τη σιμετιδίνη (24%) και την προβενεσίδη (34%). Αυτό συμβαίνει γιατί και τα δύο φάρμακα μπορούν να εμποδίσουν τη σωληναριακή έκκριση της λεβοφλοξασίνης. Ωστόσο, στις δόσεις που δοκιμάστηκαν στη μελέτη, οι στατιστικά σημαντικές κινητικές διαφορές είναι απίθανο να έχουν κλινική σημασία.

Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η λεβοφλοξασίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που επιδρούν στη σωληναριακή έκκριση, όπως η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Άλλες σχετικές πληροφορίες

Κλινικές φαρμακολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης δεν επηρεάστηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό όταν η λεβοφλοξασίνη συγχωρηγήθηκε με τα ακόλουθα φάρμακα: ανθρακικό ασβέστιο, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, ρανιτιδίνη.

Επίδραση του Tavanic σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Κυκλοσπορίνη

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 33% όταν συγχωρηγήθηκε με λεβοφλοξασίνη.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Αυξημένες τιμές των ελέγχων για την αξιολόγηση της πήξης του αίματος (PT/INR) ή/και της αιμορραγίας, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με λεβοφλοξασίνη σε συνδυασμό με κάποιον ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη). Θα πρέπει, συνεπώς, να παρακολουθείται η πήξη του αίματος σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (βλ. παράγραφο 4.4).

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT

Η λεβοφλοξασίνη, όπως και οι άλλες φθοριοκινολόνες, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA και III, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μακρολίδες, αντιψυχωσικά). (Βλ. παράγραφο 4.4 «Παράταση διαστήματος QT»).

Άλλες σχετικές πληροφορίες

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης, η λεβοφλοξασίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της θεοφυλλίνης (που είναι αντιπροσωπευτικό υπόστρωμα του CYP1A2), υποδεικνύοντας ότι η λεβοφλοξασίνη δεν είναι αναστολέας του CYP1A2.

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τροφή

Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με την τροφή. Συνεπώς, τα δισκία Tavanic μπορούν να χορηγηθούν ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση της λεβοφλοξασίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, λόγω της απουσίας στοιχείων σε ανθρώπους και λόγω των πειραματικών στοιχείων που υποδηλώνουν κίνδυνο βλάβης του συζευκτικού χόνδρου του αναπτυσσόμενου οργανισμού από τις φθοριοκινολόνες, η λεβοφλοξασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυους γυναίκες (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Θηλασμός.

Το Tavanic αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της λεβοφλοξασίνης στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, άλλες φθοριοκινολόνες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Λόγω της απουσίας στοιχείων σε ανθρώπους και λόγω των πειραματικών στοιχείων που υποδηλώνουν κίνδυνο βλάβης του συζευκτικού χόνδρου του αναπτυσσόμενου οργανισμού από τις φθοριοκινολόνες, η λεβοφλοξασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Γονιμότητα

Η λεβοφλοξασίνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα στους αρουραίους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ζάλη/ίλιγγος, νωθρότητα, οπτικές διαταραχές) μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενούς, και συνεπώς μπορεί να είναι επικίνδυνες σε καταστάσεις όπου οι ικανότητες αυτές είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμός μηχανών).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες που ακολουθούν βασίζονται σε στοιχεία από κλινικές μελέτες σε περισσότερους από 8.300 ασθενείς και σε εκτεταμένη εμπειρία από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Οι συχνότητες στον παρακάτω πίνακα ορίζονται με τη χρήση των ακόλουθων ορισμών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Μυκητίαση συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από Candida Αντίσταση των παθογόνων		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία Ηωσινοφιλία	Θρομβοπενία Ουδετεροπενία	Πανκυτταροπενία Ακοκκιοκυτταραιμία Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αγγειοοίδημα Υπερευαισθησία (βλ. παράγραφο 4.4)	Αναφυλακτική καταπληξία ^a Αναφυλακτοειδής καταπληξία ^a (βλ. παράγραφο 4.4)
Ενδοκρινικές διαταραχές			Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)	

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1,000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10,000 έως <1/1,000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία	Υπογλυκαιμία, ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς, Υπογλυκαιμικό κώμα (βλ. παράγραφο 4.4)	Υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές*	Αϋπνία	Άγχος Συγχυτική κατάσταση Νευρικότητα	Ψυχωσικές αντιδράσεις (π.χ. με ψευδαισθήσεις, παράνοια) Κατάθλιψη Διέγερση Ανώμαλα όνειρα Εφιάλτες, Παραλήρημα, Επηρεασμένη μνήμη	Ψυχωσική διαταραχή με αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένου του αυτοκτονικού ιδεασμού ή της απόπειρας αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος*	Κεφαλαλγία Ζάλη	Υπνηλία Τρόμος Δυσγευσία	Σπασμοί, (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4) Παραίσθησία	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4) Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4) Παροσμία συμπεριλαμβανομένης της ανοσμίας Δυσκινησία Εξωπυραμιδική διαταραχή Αγευσία Συγκοπή Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση
Οφθαλμικές διαταραχές*			Οπτικές διαταραχές όπως όραση θαμπή (βλ. παράγραφο 4.4)	Παροδική απώλεια όρασης (βλ. παράγραφο 4.4) ραγοειδίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου*		Ίλιγγος	Εμβοές	Απώλεια ακοής Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών	Κοιλιακή ταχυκαρδία που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανακοπή Κοιλιακή αρρυθμία και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για παράταση του QT, παράταση QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9)

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1,000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10,000 έως <1/1,000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Αγγειακές διαταραχές	<u>Μόνο για την ενέσιμη μορφή:</u> Φλεβίτιδα		Υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια		Βρογχόσπασμος Αλλεργική πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Έμετος Ναυτία	Κοιλιακό άλγος Δυσπεψία Μετεωρισμός Δυσκοιλιότητα		Αιμορραγική διάρροια, η οποία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι ενδεικτική εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανόμενης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4) Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (ALT / AST, αλκαλική φωσφατάση, γGT)	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος		Ίκτερος και σοβαρή ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες νόσους (βλ. παράγραφο 4.4) Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ^β		Εξάνθημα Κνησμός Κνίδωση Υπερίδρωση	Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.4), Εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens-Johnson Πολύμορφο ερύθημα Αντίδραση φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4) Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα Στοματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*		Αρθραλγία Μυαλγία	Διαταραχές των τενόντων (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4), συμπεριλαμβανομένης της τενοντίτιδας (π.χ. του Αχιλλείου τένοντα) Μυϊκή αδυναμία, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερης σημασίας σε ασθενείς με μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.4)	Ραβδομύολυση Ρήξη τένοντα (π.χ. του Αχιλλείου τένοντα) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4) Ρήξη συνδέσμου Ρήξη μύος Αρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αύξηση κρεατινίνης αίματος	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (π.χ. οφειλόμενη σε διάμεση νεφρίτιδα)	

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1,000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10,000 έως <1/1,000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*	<i>Μόνο για την ενέσιμη μορφή:</i> Αντίδραση της θέσης έγχυσης (πόνος, κοκκίνισμα)	Εξασθένιση	Πυρεξία	Πόνος (συμπεριλαμβανομένων των πόνων στο στήθος, την πλάτη και τα άκρα)

^α Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί ορισμένες φορές να εμφανιστούν ακόμη και μετά την πρώτη δόση.

^β Βλεννογονοδερματικές αντιδράσεις μπορεί ορισμένες φορές να εμφανιστούν ακόμη και μετά την πρώτη δόση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σχετιστεί με τη χορήγηση φθοριοκινολονών περιλαμβάνουν:

- ♦ επεισόδια πορφυρίας σε ασθενείς με πορφυρία.

* Πολύ σπάνιες περιπτώσεις παρατεταμένων (διάρκειας μηνών ή ετών) και δυνητικά μη αναστρέψιμων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν αναπηρία, οι οποίες προσβάλλουν αρκετές και ενίοτε πολλαπλές κατηγορίες οργανικών συστημάτων και αισθήσεις (συμπεριλαμβάνουν αντιδράσεις όπως τενοντίτιδα, ρήξη τένοντα, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, διαταραχή της βιάδισης, νευροπάθειες που σχετίζονται με παραισθησία, κατάθλιψη, κόπωση, έκπτωση της μνήμης, διαταραχές ύπνου και έκπτωση της ακοής, της όρασης, της γεύσης και της όσφρησης) έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση κινολονών και φθοριοκινολονών, σε ορισμένες περιπτώσεις ανεξάρτητα από προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σύμφωνα με μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα ή μελέτες κλινικής φαρμακολογίας που διεξήχθησαν με δόσεις μεγαλύτερες των θεραπευτικών δόσεων, τα πλέον σημαντικά σημεία που αναμένεται να εκδηλωθούν μετά από οξεία υπερδοσολογία με Tavanic επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι τα συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως σύγχυση, ζάλη, διαταραχή της συνείδησης και επιληπτικοί σπασμοί,

παράταση του διαστήματος QT καθώς και γαστρεντερικές αντιδράσεις όπως ναυτία και διάρροια βλεννογόνου.

Επιδράσεις από το ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων της συγχυτικής κατάστασης, των σπασμών, των ψευδαισθήσεων και του τρόμου, έχουν παρατηρηθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να χορηγείται θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Λόγω της πιθανότητας παράτασης του διαστήματος QT, πρέπει να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογραφική (ΗΚΓ) παρακολούθηση. Η αιμοκάθαρση, συμπεριλαμβανομένης της περιτοναϊκής κάθαρσης και της CAPD, δεν είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση της λεβοφλοξασίνης από τον οργανισμό. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβακτηριακές κινολόνες, φθοριοκινολόνες

Κωδικός ATC: J01MA12

Η λεβοφλοξασίνη είναι ένας συνθετικός αντιβακτηριδιακός παράγοντας της κατηγορίας των φθοριοκινολονών και είναι το S(-) εναντιομερές της ρακεμικής δραστικής ουσίας οφλοξασίνη.

Μηχανισμός δράσης

Ως αντιβακτηριδιακός παράγοντας της κατηγορίας των φθοριοκινολονών, η λεβοφλοξασίνη δρα στο σύμπλεγμα DNA-DNA-γυράση και στην τοποϊσομεράση IV.

ΦΚ/ΦΔ σχέση

Ο βαθμός της βακτηριδιακής δραστηριότητας της λεβοφλοξασίνης εξαρτάται από την αναλογία της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό (C_{max}) ή την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC).

Μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής

Η ανάπτυξη αντοχής οφείλεται σε μία σταδιακή διαδικασία μεταλλάξεων των περιοχών-στόχων των τοποϊσομερασών τύπου II, της DNA γυράσης και της τοποϊσομεράσης IV. Άλλοι μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής όπως το φράγμα διαπερατότητας (συχνό στο *Pseudomonas aeruginosa*) και οι μηχανισμοί εκροής μπορεί επίσης να επηρεάσουν την ευαισθησία στη λεβοφλοξασίνη.

Έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ λεβοφλοξασίνης και άλλων φθοριοκινολονών. Λόγω του μηχανισμού δράσης, δεν υπάρχει γενικά διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ λεβοφλοξασίνης και άλλων κατηγοριών αντιβακτηριδιακών παραγόντων.

Όρια ευαισθησίας

Τα συνιστώμενα από την EUCAST MIC όρια ευαισθησίας για τη λεβοφλοξασίνη, τα οποία χωρίζουν τους ευαίσθητους οργανισμούς από τους ενδιάμεσης ευαισθησίας οργανισμούς και τους ενδιάμεσης ευαισθησίας οργανισμούς από τους ανθεκτικούς οργανισμούς, παρουσιάζονται στον πιο κάτω πίνακα για τον έλεγχο MIC (mg/l).

Κλινικά όρια ευαισθησίας MIC για τη λεβοφλοξασίνη της EUCAST (έκδοση 2.0, 2012-01-01):

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

<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Όρια ευαισθησίας που δεν σχετίζονται με είδη ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l
<p>¹ Τα όρια ευαισθησίας σχετίζονται με θεραπεία υψηλής δόσης.</p> <p>² Χαμηλά επίπεδα αντίστασης στη φθοριοκινολόνη (τιμή MIC για την σιπροφλοξασίνη από 0,12-0,5 mg/l) μπορεί να προκύψουν αλλά δεν έχει αποδειχτεί ότι αυτή η αντίσταση είναι κλινικά σημαντική σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος με <i>H. influenzae</i>.</p> <p>³ Στελέχη με τιμές MIC άνω των ορίων ευαισθησίας είναι πολύ σπάνια ή δεν έχουν ακόμη αναφερθεί. Οι δοκιμασίες ταυτοποίησης και αντιμικροβιακής ευαισθησίας σε οποιοδήποτε τέτοιο απομονωμένο στέλεχος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται και εάν το αποτέλεσμα επιβεβαιωθεί, τότε το απομονωμένο στέλεχος θα αποστέλλεται σε ένα εργαστήριο αναφοράς. Μέχρι να υπάρξει απόδειξη σχετικά με την κλινική απόκριση του επιβεβαιωμένου απομονωμένου στελέχους με τιμές MIC μεγαλύτερες των τρεχόντων ορίων αντίστασης θα αναφέρονται ανθεκτικοί.</p> <p>⁴ Τα όρια ευαισθησίας εφαρμόζονται σε από του στόματος δόση των 500 mg x 1 έως 500 mg x 2 και σε ενδοφλέβια δόση 500 mg x 1 έως 500 mg x 2</p>		

Ο επιπολασμός της αντοχής μπορεί να διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά για συγκεκριμένα είδη, ενώ είναι επιθυμητές τοπικές πληροφορίες για την αντοχή, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπου είναι απαραίτητο, πρέπει να ζητούνται συμβουλές από ειδικούς, ιδιαίτερα αν ο τοπικός επιπολασμός της αντοχής είναι τέτοιος, ώστε να τίθεται εν αμφιβόλω η χρησιμότητα του παράγοντα, σε ορισμένες λοιμώξεις.

Συνήθως ευαίσθητα είδη

Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια

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

Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια

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

Αναερόβια βακτήρια

Peptostreptococcus

Άλλα

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα

Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus methicillin-resistant[#]

Coagulase negative *Staphylococcus spp*

Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Αναερόβια βακτήρια

Bacteroides fragilis

Ενδογενώς ανθεκτικά

Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια

Enterococcus faecium

[#] Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *S. Aureus* (MRSA) είναι πολύ πιθανό να διαθέτει από κοινού ανθεκτικότητα στις φθοριοκινολόνες συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η χορηγούμενη από στόματος λεβοφλοξασίνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 99-100%.

Η τροφή έχει μικρή επίδραση στην απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης.

Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 48 ωρών, με ένα δοσολογικό σχήμα 500 mg μία ή δύο φορές ημερησίως.

Κατανομή

Περίπου το 30-40% της λεβοφλοξασίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες ορού.

Ο μέσος όγκος κατανομής της λεβοφλοξασίνης είναι περίπου 100 l μετά από εφάπαξ ή μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500 mg, υποδηλώνοντας ευρεία κατανομή στους ιστούς του σώματος.

Διείσδυση στους ιστούς και στα υγρά του σώματος

Η λεβοφλοξασίνη έχει αποδειχθεί ότι διεισδύει στον βρογχικό βλεννογόνο, στο υγρό επένδυσης του βλεννογόνου των βρόγχων, στα κυψελιδικά μακροφάγα, τον πνευμονικό ιστό, στο δέρμα (υγρό φυσαλίδων), στον προστατικό ιστό και στα ούρα. Ωστόσο, η λεβοφλοξασίνη παρουσιάζει μικρή διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Βιομετασχηματισμός

Η λεβοφλοξασίνη μεταβολίζεται σε πολύ μικρό βαθμό, και οι μεταβολίτες είναι η δισμεθυλ-λεβοφλοξασίνη και το N-οξειδίο λεβοφλοξασίνης. Αυτοί οι μεταβολίτες αναλογούν στο <5% της δόσης και απεκκρίνονται στα ούρα. Η λεβοφλοξασίνη είναι στερεοχημικά σταθερή και δεν υπόκειται σε αναστροφή των χειρόμορφων μορίων.

Αποβολή

Μετά από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση λεβοφλοξασίνης, απεκκρίνεται σχετικά βραδέως από το πλάσμα ($t_{1/2}$: 6 - 8 ώρες). Η απέκκριση πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο μέσω της νεφρικής οδού (>85% της χορηγούμενης δόσης).

Η μέση ολική σωματική απέκκριση της λεβοφλοξασίνης μετά από μία δόση των 500 mg ήταν $175 \pm 29,2$ mL/min.

Δεν υπάρχουν μείζονες διαφορές ως προς τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση, υποδηλώνοντας ότι η από του στόματος και η ενδοφλέβια οδός είναι εναλλάξιμες.

Γραμμικότητα

Η λεβοφλοξασίνη υπακούει στη γραμμική φαρμακοκινητική σε ένα εύρος 50 έως 1000 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης επηρεάζεται από τη νεφρική βλάβη. Με ελαττούμενη νεφρική λειτουργία, η νεφρική απέκκριση και κάθαρση μειώνονται και ο χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης αυξάνεται όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί:

Φαρμακοκινητική επί νεφρικής ανεπάρκειας μετά από μία από του στόματος δόση των 500 mg

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης μεταξύ των νέων και των ηλικιωμένων ασθενών, εκτός εκείνων που σχετίζονται με διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης.

Διαφορές ως προς το φύλο

Μία ξεχωριστή ανάλυση των ανδρών και των γυναικών ασθενών έδειξε μικρές έως οριακές διαφορές ως προς το φύλο στη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές οι διαφορές ως προς το φύλο έχουν κλινική σημασία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δε αποκάλυψαν κάποιο ειδικό κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάσει συμβατικές μελέτες μιας δόσης, τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης, δυναμικό καρκινογένεσης και τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

Η λεβοφλοξασίνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική επίδοση των επιμύων ενώ η μόνη επίδρασή της στα έμβρυα ήταν η καθυστερημένη ωρίμανση, ως αποτέλεσμα τοξικότητας στη μητέρα.

Η λεβοφλοξασίνη δεν προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις σε κύτταρα βακτηρίων ή θηλαστικών, αλλά προκάλεσε *in vitro* χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις σε κύτταρα πνευμόνων κινεζικών hamster. Αυτές οι δράσεις μπορούν να αποδοθούν στην αναστολή της τοποϊσομεράσης II. Δοκιμασίες *in vivo* (μικροπύρρηνα, ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων, μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA, κύριες θανατηφόρες δοκιμασίες) δεν κατέδειξαν οποιοδήποτε ενδεχόμενο γονοτοξικότητας.

Μελέτες σε μύες έδειξαν ότι η λεβοφλοξασίνη έχει φωτοτοξική δράση μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις. Η λεβοφλοξασίνη δεν έδειξε κανένα δυναμικό γονοτοξικότητας σε μία ανάλυση φωτομεταλλαξιογένεσης και μείωσε την ανάπτυξη του όγκου σε μία ανάλυση φωτοκαρκινογένεσης.

Όπως και οι άλλες φθοριοκινολόνες, η λεβοφλοξασίνη έδειξε επιδράσεις στους χόνδρους (φλυκταίνωση και κοιλάνσεις) σε επίμυες και σκύλους. Αυτά τα ευρήματα ήταν περισσότερο έντονα σε νεαρά ζώα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tavanic 500 mg περιέχουν τα ακόλουθα έκδοχα για βάρος 630 mg.

Πυρήνας δισκίου:

Κροσποβιδόνη
Υπρομελλόζη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Νάτριο στεατυλοφομαρικό

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο E171
Τάλκη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο E 172
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο E 172

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (blister) από PVC/αλουμίνιο που περιέχει επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μεγέθη συσκευασίας για δισκία 500 mg: 1, 5, 7,10, 14, 50, 200 και 500 όπως διατίθενται στο εμπόριο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Η χαραγή επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Όπως και για όλα τα φάρμακα, κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται καταλλήλως και σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες περιβαλλοντικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα – Αθήνα
Ελλάδα

sanofi-aventis Cyprus Ltd

Λεωφ. Αθαλάσσης 91,
2012 Στρόβολος - Λευκωσία
Κύπρος

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

6160/17-02-1999

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Φεβρουαρίου 1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Ιουλίου 2012

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ