

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tavoflox 250 mg comprimate filmate  
Tavoflox 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

250 mg:

Fiecare comprimat filmat conține

250 mg levofloxacină ca substanță activă corespunzând la 256,23 mg de levofloxacină hemihidrat.

500 mg:

Fiecare comprimat filmat conține

500 mg de levofloxacină ca substanță activă corespunzând la 512,46 mg de levofloxacină hemihidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

250 mg:

Comprimate filmate, de culoare roz, în formă de capsulă, biconvexe, inscripționate cu „ML” și „62” de o parte și de cealaltă a unei linii mediane adânci și o linie mediană pe cealaltă parte.

500 mg:

Comprimate filmate, de culoarea piersicii, în formă de capsulă, biconvexe, inscripționate cu „ML” și „63” de o parte și de cealaltă a unei linii mediane adânci și o linie mediană pe cealaltă parte.

Comprimatele pot fi divizate în părți egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tavoflox este indicată la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pielonefrită acută și infecții complicate la nivelul tractului urinar (vezi pct. 4.4)
- Prostatită bacteriană cronică
- Antrax respirator: profilaxie post-expunere și tratament curativ (vezi pct. 4.4)

Pentru infecțiile menționate mai jos, Tavoflox trebuie utilizată numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.

- Sinuzită bacteriană acută
- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșite

- Pneumonie comunitară
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi
- Cistită necomplicată (vezi pct 4.4)

Tavoflox poate fi utilizată pentru finalizarea tratamentului la pacienții care au prezentat ameliorare în timpul tratamentului inițial cu levofloxacină administrată intravenos.

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tavoflox se administrează zilnic, o dată sau de două ori pe zi. Doza depinde de tipul și severitatea infecției și de sensibilitatea microorganismului patogen suspectat.

De asemenea, Tavoflox poate fi utilizată pentru continuarea și finalizarea tratamentului la pacienții care au prezentat ameliorare în timpul tratamentului inițial cu levofloxacină administrată intravenos; datorită bioechivalenței dintre formele parenterală și orală, se pot utiliza aceleași doze.

##### Doze

Pentru Tavoflox, pot fi făcute următoarele recomandări privind doza:

Doze pentru pacienți cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei >50 ml/min)

<b>Indicație</b>	<b>Schema de tratament pentru administrare zilnică (în funcție de severitate)</b>	<b>Durata tratamentului (în funcție de severitate)</b>
Sinuzită bacteriană acută	500 mg o dată pe zi	10 - 14 zile
Exacerbări bacteriene acute ale bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșită	500 mg o dată pe zi	7 - 10 zile
Pneumonie comunitară	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7 - 14 zile
Pielonefrită acută	500 mg o dată pe zi	7 - 10 zile
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg o dată pe zi	7 - 14 zile
Cistită necomplicată	250 mg o dată pe zi	3 zile
Prostatită bacteriană cronică	500 mg o dată pe zi	28 zile
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7 - 14 zile
Antrax respirator	500 mg o dată pe zi	8 săptămâni

##### Grupe speciale de pacienți

*Insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/min)*

	<b>Schema de tratament</b>		
	<b>250 mg/24 ore</b>	<b>500 mg/24 ore</b>	<b>500 mg/12 ore</b>
<b>Clearance-ul creatininei</b>	<i>prima doză: 250 mg</i>	<i>prima doză: 500 mg</i>	<i>prima doză: 500 mg</i>
50-20 ml/min	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 250 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 250 mg/12 ore</i>
19-10 ml/min	<i>apoi: 125 mg/48 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/12 ore</i>
<10 ml/min (inclusiv hemodializă și DPCA) <sup>1</sup>	<i>apoi: 125 mg/48 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>

<sup>1</sup>Nu sunt necesare doze suplimentare după hemodializă sau dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA)

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece levofloxacină nu este metabolizată hepatic într-o proporție semnificativă și este excretată, în cea mai mare parte, pe cale renală.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici, cu excepția cazului în care trebuie luată în considerare funcția renală (vezi pct. 4.4 „Tendinită și ruptură de tendon” și “Prelungirea intervalului QT”).

#### *Copii și adolescenți*

Tavoflox nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți în creștere (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Comprimatele filmate de Tavoflox trebuie înghițite fără a fi zdrobite și cu o cantitate suficientă de lichid. Acestea pot fi divizate pe linia mediană, pentru a ajusta doza. Comprimatele se pot administra în timpul meselor sau între mese. Comprimatele filmate de Tavoflox trebuie administrate cu cel puțin 2 ore înainte sau la cel puțin 2 ore după administrarea de săruri de fier, săruri de zinc, antiacide care conțin magneziu sau aluminiu, sau administrarea de didanozină (*doar forme farmaceutice cu didanozină care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți tampon*), și sucralfat, deoarece poate apărea scăderea absorbției (vezi pct. 4.5).

### **4.3 Contraindicații**

Tavoflox nu trebuie utilizată:

- la pacienți cu hipersensibilitate la levofloxacină sau la orice altă chinolonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- la pacienți cu epilepsie,
- la pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor cauzate de administrarea de fluorochinolone,
- la copii sau la adolescenți în perioada de creștere,
- în timpul sarcinii,
- la femei care alăptează.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Utilizarea levofloxacină trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul acestor pacienți cu levofloxacină trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi și pct. 4.3).

#### *Riscuri de rezistență*

*S. aureus* rezistent la meticilină este foarte probabil să prezinte rezistență asociată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină. Prin urmare, levofloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor diagnosticate sau suspectate cu MRSA, cu excepția cazului în care rezultatele testelor de laborator au confirmat sensibilitatea microorganismului la levofloxacină (iar medicamentele antibacteriene recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul infecțiilor MRSA sunt considerate inadecvate).

Levofloxacină poate fi utilizată pentru tratamentul sinuzitei bacteriene acute și al bronșitei cronice exacerbată acută, atunci când aceste infecții au fost diagnosticate în mod adecvat.

Rezistența *E. coli* la fluorochinolone – microorganismul patogen cel mai frecvent implicat în infecțiile tractului urinar – este variabilă pe teritoriul Uniunii Europene. Medicii care prescriu acest medicament sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența locală a rezistenței *E. coli* la fluorochinolone.

Antrax respirator: utilizarea la om se bazează pe date privind sensibilitatea *in vitro* a *Bacillus anthracis* și pe date experimentale obținute la animale, împreună cu date limitate obținute din utilizarea la om. Medicii curanți trebuie să citească documentele privind consensul național și/sau internațional referitor la tratamentul antraxului.

#### *Reacții adverse grave la medicament, prelungite, invalidante și posibil ireversibile*

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea levofloxacină trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

#### *Tendinită și ruptură de tendon*

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid, la pacienții cărora li se administrează doze zilnice de levofloxacină 1000 mg, și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată. La primul semn de tendinită (de exemplu umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu levofloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

#### *Infecție asociată cu *Clostridium difficile**

Diareea apărută în cursul sau după tratamentul cu levofloxacină (inclusiv la câteva săptămâni după tratament), în special dacă este severă, persistentă și/sau sanguinolentă, poate fi simptomul infecției asociate cu *Clostridium difficile* (ICD). ICD poate varia în severitate de la ușoară până la punerea în pericol a vieții, forma sa cea mai severă fiind colita pseudomembranoasă (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este important ca acest diagnostic să se ia în considerare la pacienții care dezvoltă diaree gravă în timpul sau după tratamentul cu levofloxacină. În cazul în care este suspectată sau diagnosticată ICD, administrarea levofloxacină trebuie oprită imediat și trebuie inițiat fără întârziere tratamentul adecvat. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație clinică.

#### *Pacienți cu predispoziție la crize convulsive*

Chinolonele pot să scadă pragul convulsivant și pot să declanșeze crize convulsive. Levofloxacină este contraindicată la pacienții cu antecedente de epilepsie (vezi pct. 4.3) și, similar altor chinolone, trebuie utilizată cu maximă prudență la pacienții cu predispoziție la crize convulsive sau cu tratament asociat cu substanțe active care scad pragul convulsivant, cum este teofilina (vezi pct. 4.5). Trebuie întrerupt tratamentul cu levofloxacină în cazul apariției crizelor convulsive (vezi pct. 4.8).

#### *Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază*

Pacienții cu deficit în stare latentă sau manifestat al activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei pot fi predispuși la reacții hemolitice, atunci când sunt tratați cu medicamente antibacteriene chinolonice. Prin urmare, în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la acești pacienți, trebuie monitorizați pentru posibila apariție a hemolizei.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Doza de Tavoflox trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală deoarece levofloxacină se excretă, în cea mai mare parte, pe cale renală (vezi pct. 4.2).

### *Reacții de hipersensibilizare*

Levofloxacina poate determina reacții de hipersensibilizare grave, potențial letale (de exemplu angioedem până la șoc anafilactic), ocazional chiar după administrarea primei doze (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să întrerupă imediat tratamentul și să se adreseze medicului lor sau unui medic din departamentul de urgență, care va iniția măsurile de urgență adecvate.

### *Reacții adverse cutanate severe*

La administrarea levofloxacinii au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând necroliză epidermică toxică (NET: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindrom Stevens Johnson (SSJ) și reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (RMES), cu risc vital sau letal (vezi pct. 4.8). La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea levofloxacinii trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SSJ, NET sau RMES la utilizarea levofloxacinii, tratamentul cu levofloxacină nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment.

### *Modificări ale glicemiei*

Ca în cazul tuturor chinolonelor, au fost raportate tulburări ale glicemiei, inclusiv hipoglicemie și hiperglicemie, care apar mai frecvent la vârstnici, de obicei la pacienții diabetici care primesc tratament concomitent cu un agent hipoglicemiant oral (de exemplu, glibenclamidă) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții diabetici, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu Tavoflox trebuie întrerupt imediat dacă un pacient raportează tulburări ale glicemiei și trebuie luată în considerare o terapie antibacteriană nonfluorochinolone alternativă.

### *Prevenirea fotosensibilizării*

La administrarea levofloxacinii, a fost raportată fotosensibilizare (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să nu se expună, dacă nu este necesar, la lumină solară puternică sau la raze UV artificiale (de exemplu lampă cu ultraviolete, solar) în timpul tratamentului și timp de 48 de ore după întreruperea tratamentului, pentru a preveni fotosensibilizarea.

### *Pacienți tratați cu antagoniști ai Vitaminei K*

Din cauza unei posibile creșteri a valorilor rezultatelor testelor de coagulare (timp de protrombină/INR) și/sau a apariției sângerărilor la pacienții tratați cu levofloxacină în asociere cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină), testele de coagulare trebuie monitorizate atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

### *Reacții psihotice*

Au fost raportate reacții psihotice la pacienții tratați cu chinolone, inclusiv levofloxacină. În cazuri foarte rare, acestea au evoluat până la ideeație suicidară și comportament de auto-vătămare, uneori numai după o doză unică de levofloxacină (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul dezvoltă aceste reacții, trebuie întreruptă administrarea levofloxacinii și trebuie instituite măsuri adecvate. Trebuie luată în considerare terapia antibacteriană alternativă nonfluorochinolonică și trebuie instituite măsuri adecvate. Se recomandă precauție în cazul în care levofloxacina trebuie utilizată la pacienți psihotici sau la pacienți cu antecedente de afecțiuni psihice.

### *Prelungirea intervalului QT*

Se recomandă precauție atunci când sunt utilizate fluorochinolonele, inclusiv levofloxacina, la pacienții

cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt, de exemplu:

- sindrom de interval QT prelungit congenital
- utilizare concomitentă a medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT (de exemplu medicamente antiaritmice din clasele IA și III, medicamente antidepressive triciclice, macrolide, medicamente antipsihotice)
- dezechilibre electrolitice necorectate (de exemplu hipokaliemie, hipomagneziemie)
- afecțiuni cardiace (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie)

Pacienții vârstnici și femeile pot fi mai sensibili la medicamentele care prelungesc intervalul QT. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când sunt utilizate fluorochinolone, inclusiv levofloxacină, la aceste grupe de pacienți. (Vezi pct. 4.2 Vârstnici, 4.5, 4.8 și 4.9).

#### *Neuropatie periferică*

La pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorial-motorie care determină parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune. Pacienții tratați cu levofloxacină trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicăături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni apariția unei afecțiuni potențial ireversibile (vezi pct. 4.8).

#### *Tulburări hepatobiliare*

La administrarea levofloxacinii, au fost raportate cazuri de necroză hepatică mergând până la insuficiență hepatică letală, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe, de exemplu sepsis (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să oprească tratamentul și să se adreseze medicului dacă apar semne și simptome de afectare hepatică, cum sunt anorexia, icterul, urina hiperchromă, pruritul sau sensibilitatea abdominală.

#### *Agravare a miasteniei gravis*

Fluorochinolonele, inclusiv levofloxacină, au acțiune blocantă neuromusculară și pot agrava slăbiciunea musculară la pacienții cu miastenia gravis. Reacții adverse grave, raportate după punerea pe piață, inclusiv decese și necesitatea de susținere a funcției respiratorii, au fost asociate cu utilizarea fluorochinolonei la pacienți cu miastenia gravis. Levofloxacină nu este recomandată la pacienți cu antecedente cunoscute de miastenia gravis.

#### *Tulburări vizuale*

În cazul afectării vederii sau al apariției oricăror reacții la nivelul ochilor, trebuie imediat solicitat consultul unui medic oftalmolog (vezi pct. 4.7 și 4.8).

#### *Suprainfecții*

Utilizarea levofloxacinii, în special dacă este prelungită, poate determina proliferarea microorganismelor rezistente. În cazul apariției suprainfecției în timpul tratamentului, trebuie aplicate măsurile adecvate.

#### *Influențarea rezultatelor testelor de laborator*

La pacienții tratați cu levofloxacină, determinarea opioizilor în urină poate avea rezultate fals-pozitive. Poate fi necesară confirmarea printr-o metodă mai specifică a rezultatelor pozitive la testele de depistare a opioizilor.

Levofloxacină poate inhiba creșterea *Mycobacterium tuberculosis* și, prin urmare, poate determina rezultate fals-negative la testele de diagnostic bacteriologic al tuberculozei.

#### *Disecție și aneurisme de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace*

Conform studiilor epidemiologice se raportează un risc crescut de disecție și aneurisme de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de

fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare /incompetență la nivelul unei valve cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.8).

Așadar, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o atentă evaluare beneficiu-risc și după evaluarea altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale de aneurism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la cei cu antecedente de diagnostic de aneurism și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru

- apariția atât a unui aneurism și a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării/ incompetenței la nivelul unei valve cardiace/ (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, precum sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner, boală Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă) sau, în plus,
- aneurism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,
- regurgitării /incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

De asemenea, riscul de disecție și aneurisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic din departamentul de urgență în cazul apariției bruște a unei dureri abdominale, toracice sau de spate.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în caz de dispnee acută, palpitații cardiace nou apărute sau apariție a unui edem la nivelul abdomenului sau al extremităților inferioare.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Efectul altor medicamente asupra Tavoflox

*Săruri de fer, săruri de zinc, antiacide care conțin magneziu sau aluminiu, didanozină*

Absorbția levofloxacinii este semnificativ diminuată atunci când se administrează săruri de fer sau antiacide care conțin magneziu sau aluminiu sau când se administrează didanozină (*doar forme farmaceutice cu didanozină care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți tampon*) în asociere cu Tavoflox. Administrarea fluorochinolonei în asociere cu multi-vitamine care conțin zinc pare să scadă absorbția orală a acestora. Se recomandă ca preparatele care conțin cationi bivalenți sau trivalenți, cum sunt sărurile de fer, sărurile de zinc sau antiacidele care conțin magneziu sau aluminiu sau didanozina (*doar forme farmaceutice cu didanozină care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți tampon*) să nu fie utilizate cu 2 ore înainte și timp de 2 ore după administrarea Tavoflox (vezi pct. 4.2). Sărurile de calciu au un efect minim asupra absorbției orale a levofloxacinii.

*Sucralfat*

Biodisponibilitatea Tavoflox este semnificativ redusă atunci când se administrează în asociere cu sucralfat. Dacă pacientul trebuie tratat atât cu sucralfat, cât și cu Tavoflox, se recomandă ca sucralfatul să se administreze după 2 ore de la administrarea comprimatului de Tavoflox (vezi pct. 4.2).

*Teofilină, fenbufen sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene similare*

Într-un studiu clinic, nu s-au evidențiat interacțiuni farmacocinetice între levofloxacină și teofilină. Cu toate acestea, poate să apară o scădere pronunțată a pragului convulsivant atunci când chinolonele sunt administrate în asociere cu teofilină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau alte medicamente care scad pragul convulsivant.

Concentrațiile plasmatice ale levofloxacinii au fost cu aproximativ 13% mai mari în prezența fenbufenului, comparativ cu cele după administrarea în monoterapie.

### *Probenecid și cimetidină*

Probenecidul și cimetidina au avut un efect semnificativ statistic asupra eliminării levofloxacinii. Clearance-ul renal al levofloxacinii a fost redus de către cimetidină (24%) și probenecid (34%). Aceasta se datorează faptului că ambele medicamente sunt capabile să blocheze secreția tubulară renală a levofloxacinii. Cu toate acestea, la dozele testate în studiu, este puțin probabil ca diferențele semnificative statistic privind cinetica să fie relevante din punct de vedere clinic.

Este necesară prudență atunci când levofloxacina este administrată în asociere cu medicamente care afectează secreția tubulară renală, cum sunt probenecidul și cimetidina, în special la pacienții cu insuficiență renală.

### *Alte informații semnificative*

Studiile de farmacologie clinică au arătat că farmacocinetica levofloxacinii nu este influențată într-o măsură relevantă clinic atunci când levofloxacina a fost administrată în asociere cu următoarele medicamente: carbonat de calciu, digoxină, glibenclamidă, ranitidină.

### Efectul Tavoflox asupra altor medicamente

#### *Ciclosporină*

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei a crescut cu 33% atunci când a fost administrată în asociere cu levofloxacina.

#### *Antagoniști ai vitaminei K*

La pacienții tratați cu levofloxacină în asociere cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină), a fost raportată creșterea valorilor rezultatelor testelor de coagulare (timp de protrombină/INR) și/sau apariția sângerărilor, care pot fi severe. Prin urmare, la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K, trebuie monitorizate testele de coagulare (vezi pct. 4.4).

### *Medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT*

Levofloxacina, similar altor fluorochinolone, trebuie utilizată cu prudență la pacienți tratați cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT (de exemplu medicamente antiaritmice din clasele IA și III, medicamente antidepresive triciclice, macrolide, medicamente antipsihotice) (vezi pct. 4.4 Prelungirea intervalului QT).

### *Alte informații semnificative*

Într-un studiu de farmacocinetică privind interacțiunile, levofloxacina nu a influențat farmacocinetica teofilinei (care este un substrat de referință pentru CYP1A2), ceea ce indică faptul că levofloxacina nu este un inhibitor al CYP1A2.

### Alte forme de interacțiune

#### *Alimente*

Nu există o interacțiune relevantă din punct de vedere clinic cu alimentele. Prin urmare, Tavoflox se poate administra fără a ține cont de ingestia de alimente.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea levofloxacinii la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la



animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, în absența datelor la om și din cauza faptului că datele experimentale sugerează un risc de afectare de către fluorochinolone a cartilajelor care suportă greutatea corpului la organismul aflat în perioada de creștere, levofloxacină nu trebuie utilizată la gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

#### Alăptarea

Tavoflox este contraindicată la femeile care alăptează. Există informații insuficiente cu privire la excreția levofloxacină în laptele uman; cu toate acestea, alte fluorochinolone se excretă în laptele uman. În absența datelor la om și din cauza faptului că datele experimentale sugerează un risc de afectare de către fluorochinolone a cartilajelor care suportă greutatea corpului la organismul aflat în perioada de creștere, levofloxacină nu trebuie utilizată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3 și 5.3).

#### Fertilitatea

Levofloxacină nu a determinat afectarea fertilității sau a funcției de reproducere la șobolan.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Tavoflox are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Anumite reacții adverse (de exemplu amețeli/vertij, somnolență, tulburări vizuale) pot afecta capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului și, prin urmare, pot constitui un risc în situațiile în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu la conducerea unui vehicul sau la folosirea unui utilaj).

### **4.8 Reacții adverse**

Informațiile prezentate mai jos se bazează pe datele furnizate de studii clinice efectuate la peste 8300 de pacienți și pe o vastă experiență după punerea pe piață.

Clasificarea, din tabelul de mai jos, în funcție de frecvență este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### Tabelul reacțiilor adverse

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mai puțin frecvente (<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări		Infecții fungice, inclusiv infecții cu Candida rezistentă la agenți patogeni		

Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie Eozinofilie	Trombocitopenie Neutropenie	Pancitopenie Agranulocitoză Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)	Șoc anafilactic <sup>1</sup> Șoc anafilactoid <sup>1</sup> (vezi pct. 4.4)
Tulburări endocrine			Sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	Hipoglicemie în special la pacienți diabetici, Comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)	Hiperglicemie (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice*	Insomnie	Anxietate Stare confuzională Nervozitate	Reacții psihotice (de exemplu cu halucinații, paranoia) Depresie Agitație Vise anormale Coșmaruri Delir	Tulburări psihotice cu comportament de auto-vătămare, inclusiv ideeație suicidară sau tentativă de suicid (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee Amețeli	Somnolență Tremor Disgeuzie	Convulsii (vezi pct. 4.3 și 4.4) Parestezii Pierderi de memorie	Neuropatie periferică senzitivă (vezi pct. 4.4) Neuropatie periferică senzitivo-motorie (vezi pct. 4.4) Parosmie, inclusiv anosmie Diskinezie Tulburări extrapiramidale Ageuzie Sincopă Hipertensiune intracraniană
Tulburări oculare*			Tulburări vizuale, cum este vederea încețoșată (vezi pct. 4.4)	Pierdere tranzitorie a vederii (vezi pct. 4.4), uveită
Tulburări acustice și vestibulare *		Vertij	Tinitus	Pierdere auzului Afectarea auzului

Tulburări cardiace **			Tahicardie Palpitații	Tahicardie ventriculară, care poate duce la stop cardiac. Aritmii ventriculare și torsada vârfurilor (raportată predominant la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT), prelungirea intervalului QT observată pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare **	<i>Se aplică doar formei cu administrare i.v.:</i> Flebită		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		Bronhospasm Pneumonită alergică
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Vărsături Greață	Dureri abdominale Dispepsie Flatulență Constipație		Diaree - hemoragică, care în cazuri foarte rare poate să indice o enterocolită, inclusiv colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4) Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALT/AST, fosfatază alcalină, GGT)	Creșterea bilirubinemiei		Icter și leziuni hepatice severe, inclusiv cazuri de insuficiență hepatică acută letală, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe (vezi pct. 4.4) Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat <sup>2</sup>		Erupecie cutanată tranzitorie Prurit Urticarie Hiperhidroză	Reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) (vezi pct. 4.4), Erupecie fixă indusă medicamentos	Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson Eritem polimorf Reacții de fotosensibilizare (vezi pct. 4.4) Vasculită leucocitoclastică Stomatită

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*		Artralгии Mialгии	Afecțiuni ale tendoanelor (vezi pct. 4.3 și 4.4), inclusiv tendinită (de exemplu la nivelul tendonului lui Ahile) Slăbiciune musculară, care poate avea o importanță deosebită la pacienții cu miastenia gravis (vezi pct. 4.4 )	Rabdomioliză Ruptură de tendon (de exemplu a tendonului lui Ahile) (vezi pct. 4.3 și 4.4) Ruptură de ligament Ruptură musculară Artrită
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creșterea creatininemiei	Insuficiență renală acută (de exemplu din cauza nefritei interstițiale)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	<i>Se aplică doar formei cu administrare i.v.:</i> Reacție la nivelul locului de perfuzare (durere, eritem)	Astenie	Febră	Durere (inclusiv dureri de spate, toracice și la nivelul extremităților)

<sup>1</sup> Reacțiile anafilactice și anafilactoide pot apărea, uneori, chiar și după prima doză.

<sup>2</sup> Reacțiile cutaneo-mucoase pot apărea, uneori, chiar și după prima doză.

Alte reacții adverse care au fost asociate cu administrarea de fluorochinolone includ:

- crize de porfirie la pacienții cu porfirie

\* Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri, (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, afectare a memoriei, tulburări ale somnului și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

\*\* S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare /incompetență la nivelul uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro) .

## 4.9 Supradozaj

Conform studiilor cu privire la toxicitate efectuate la animale sau studiilor de farmacologie clinică efectuate cu doze mai mari decât cele terapeutice, cele mai importante semne care sunt de așteptat după supradozajul acut cu Tavoflox sunt cele de la nivelul sistemului nervos central, cum sunt confuzia, amețelile, afectarea stării de conștiență și crizele convulsive, prelungirea intervalului QT, precum și reacții gastro-intestinale, cum sunt greață și eroziuni la nivelul mucoasei.

În experiența după punerea pe piață au fost observate efecte asupra SNC, inclusiv stare confuzională, convulsii, halucinații și tremor.

În caz de supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic. Trebuie efectuată monitorizare ECG, din cauza posibilității prelungirii intervalului QT. Pentru protecția mucoasei gastrice, se pot folosi antiacide. Hemodializa, inclusiv dializa peritoneală și DPCA, nu sunt eficiente pentru eliminarea levofloxacinii din organism. Nu există un antidot specific.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: chinolone antibacteriene, fluorochinolone, codul ATC: J01MA12. Levofloxacină este un medicament antibacterian de sinteză din clasa fluorochinolonei și este enantiomerul S (-) al substanței active racemice, ofloxacină.

#### Mecanism de acțiune

Fiind un antibacterian de tip fluorochinolone, levofloxacină acționează la nivelul complexului ADN – ADN - girază și topoizomerazei IV.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Gradul activității bactericide a levofloxacinii depinde de raportul dintre concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) sau aria de sub curbă a concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și concentrația minimă inhibitorie (CMI).

#### Mecanismul rezistenței

Rezistența la levofloxacină se dobândește printr-un proces treptat de apariție a unor mutații ale situsului țintă de la nivelul ambelor topoizomeraze de tip II, ADN girazei și topoizomerazei IV. Alte mecanisme ale rezistenței, cum sunt permeabilizarea membranelor (frecventă la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux pot, de asemenea, influența sensibilitatea la levofloxacină.

Este observată o rezistență încrucișată între levofloxacină și alte fluorochinolone. Datorită mecanismului de acțiune, în general, nu există rezistență încrucișată între levofloxacină și alte clase de medicamente antibacteriene.

#### *Valori critice*

Valori critice ale CMI recomandate de EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pentru levofloxacină, care separă organismele sensibile de cele cu sensibilitate intermediară și pe cele cu sensibilitate intermediară de cele rezistente, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru testarea CMI (mg/l).

Valorile critice clinice ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină (versiunea 10.0, 2020-01-01):

<b>Microorganism patogen</b>	<b>Sensibil</b>	<b>Rezistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 0,5mg/l	>1mg/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> Staphylococci coagulazo-negativi	≤ 0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> gupele A,B,C și 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 sanguinicola</i> și <i>urinae</i> <sup>2</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Valori critice ale farmacocineticii/farmacodinamiei (care nu depind de specie)	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
<sup>1</sup> : numai infecții necomPLICATE ale tractului urinar <sup>2</sup> : Sensibilitatea poate fi dedusă din sensibilitatea la ciprofloxacina.		

Prevalența rezistenței pentru specii selectate poate varia în funcție de zona geografică și în timp și sunt de dorit informații locale referitoare la rezistență, în special atunci când sunt tratate infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât oportunitatea utilizării medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

### **Specii frecvent sensibile**

#### **Bacterii aerobe Gram-pozitiv**

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus sensibil la meticilină*  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococci de grup C și G*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

#### **Bacterii aerobe Gram-negativ**

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

#### **Bacterii anaerobe**

*Peptostreptococcus*

#### **Altele**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

### **Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă**

#### **Bacterii aerobe Gram-pozitiv**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină\*  
*Coagulazo-negativ Staphylococcus spp*

#### **Bacterii aerobe Gram-negativ**

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

#### **Bacterii anaerobe**

*Bacteroides fragilis*

### **Tulpini cu rezistență intrinsecă**

#### **Bacterii aerobe Gram-pozitiv**

*Enterococcus faecium*

\* *S.aureus* rezistent la meticilină este foarte probabil să dețină rezistență asociată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

Levofloxacină administrată oral se absoarbe rapid și aproape complet, atingând concentrații plasmatice maxime în decurs de 1 – 2 ore. Biodisponibilitatea absolută este de 99 - 100%.

Alimentele influențează în mică măsură absorbția levofloxacinii.

Condițiile la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 48 de ore după o schemă de tratament cu administrare zilnică a 500 mg o dată sau de două ori pe zi.

### **Distribuție**

Levofloxacină se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 30 - 40%.

Volumul mediu de distribuție al levofloxacinii este de aproximativ 100 l după administrarea a 500 mg în doză unică sau în doze repetate, ceea ce indică o distribuție largă în țesuturile organismului.

### **Pătrunderea în țesuturile și fluidele organismului**

S-a arătat că levofloxacină pătrunde în mucoasa bronșică, lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, țesutul pulmonar, pielea (lichidul vezicular), țesutul prostatic și în urină. Cu toate acestea, levofloxacină pătrunde în mică măsură în lichidul cefalorahidian.

### Metabolizare

Levofloxacină este metabolizată într-o proporție foarte mică, metaboliții fiind levofloxacină demetilată și N-oxid-levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă sub 5% din doză și sunt eliminați în urină. Levofloxacină este stabilă din punct de vedere stereochemic și nu suferă inversiune chirală.

### Eliminare

După administrarea orală și intravenoasă, levofloxacină este eliminată din plasmă relativ lent ( $t_{1/2}$ : 6 - 8 h). Excreția are loc, în principal, pe cale renală (>85% din doza administrată).

Valoarea medie a clearance-ului corporal total aparent al levofloxacină după administrarea unei doze unice de 500 mg a fost de 175±29,2 ml/min.

Nu există diferențe majore între farmacocinetica levofloxacină după administrarea intravenoasă și cea după administrarea orală, ceea ce sugerează că cele două căi, orală și intravenoasă, sunt interschimbabile.

### Linearitate

Levofloxacină respectă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de la 50 până la 1000 mg.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Farmacocinetica levofloxacină este influențată de insuficiența renală. Odată cu diminuarea funcției renale, scade eliminarea renală și clearance-ul, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește, după cum se arată în tabelul de mai jos:

Farmacocinetica în insuficiența renală, după o doză unică de 500 mg, administrată oral

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

#### *Vârstnici*

Nu există diferențe semnificative ale farmacocineticii levofloxacină între subiecții tineri și cei vârstnici, cu excepția acelor asociate diferențelor clearance-ului creatininei.

#### *Diferențe între sexe*

Analizele separate pentru subiecți de sex masculin și pentru subiecți de sex feminin, au arătat diferențe mici până la marginale ale farmacocineticii levofloxacină, în funcție de sex. Nu există dovezi conform cărora aceste diferențe între sexe să fie relevante clinic.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doză unică, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Levofloxacină nu a avut niciun efect asupra fertilității sau a funcției de reproducere la șobolan, iar singurul său efect asupra feteșilor a fost întârzierea maturării, ca rezultat al toxicității materne.

Levofloxacină nu a indus mutații genetice la nivelul celulelor bacteriene sau de mamifer, dar a indus aberații cromozomiale *in vitro*, la nivelul celulelor pulmonare de hamster chinezesc. Aceste efecte pot fi atribuite inhibării topoizomerazei II. Testele *in vivo* (testele pe micronuclei, schimburilor de cromatide surori, sintezei neprogramate de ADN, de letalitate dominantă) nu au arătat niciun potențial genotoxic.

Studii efectuate la șoarece au arătat că levofloxacină are activitate fototoxică numai la doze foarte mari. Levofloxacină nu a demonstrat potențial genotoxic într-un test de fotomutagenitate și a redus dezvoltarea tumorală într-un test de fotocarcinogenitate.

Similar celorlalte fluorochinolone, levofloxacină a avut efecte asupra cartilajelor (formare de vezicule și cavitație) la șobolan și câine. Aceste rezultate au fost mai evidente la animalele tinere.



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Crospovidonă (Tip A)

Hipromeloză (15 cP)

Stearat de magneziu

*Film:*

Hipromeloză (6 cP) (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

Oxid roșu de fer (E172) [pentru comprimatele filmate de 250 mg și 500 mg]

Oxid galben de fer (E172) [pentru comprimatele filmate de 500 mg]

Polisorbat 80 (E433)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pentru comprimate filmate de 250 mg:

Tavoflox este disponibil în blistere din PVC transparent acoperit cu PVDC - Aluminu care conțin 5, 7 sau 10 comprimate.

Un blister per cutie.

Pentru comprimate filmate de 500 mg:

Tavoflox este disponibil în blistere din PVC transparent acoperit cu PVDC - Aluminu care conțin 5, 7, 10 sau 200 comprimate.

Pentru ambalajele de 5, 7 sau 10 comprimate - Un blister per cutie.

Pentru ambalajul de 200 de comprimate – 20 blistere per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Linia mediană permite ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Similar tuturor medicamentelor, orice medicament neutilizat trebuie aruncat corespunzător și conform cu reglementările ecologice locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca

România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15226/2023/01-03

15227/2023/01-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2023