

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Medofloxine 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg ofloksatsiini.
INN. *Ofloxacinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 74 mg laktoosi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Medofloxine'i tabletid on valged, ümarad, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on 9,5 mm.

Suukaudseks manustamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ofloksatsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid täiskasvanutel:

- äge põelonefriit
- kuseteede tüsistunud infektsioonid
- mittegonokokiline uretriit ja tservitsiit
- *Neisseria gonorrhoeae* poolt põhjustatud gonokokiline uretriit ja tservitsiit
- väikevaagna põletik, kombinatsioonis teiste antibakteriaalsete ravimitega
- tuberkuloos, kombinatsioonravi korral

Medofloxine võib kasutada alltoodud näidustustel ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud:

- äge tüsistumata tsüstiit
- naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid
- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh kroonilise bronhiidi ägenemine
- olmetekkene pneumoonia
- luude ja liigeste infektsioonid

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üldised annustamisjuhised

Ofloksatsiiniannuse suurus sõltub infektsioonist ja selle raskusest. Annuste vahemik normaalse neerufunktsiooniga (kreatiini kliirens >50 ml/min) täiskasvanutele on 200...800 mg ööpäevas. Kuni

400 mg-sed annused manustatakse üksikannusena, eelistatult hommikuti; suuremad annused tuleb manustada kaheks annuseks jagatuna. Üksikannuseid on soovitatav manustada 24-tunnise vahega.

Täiskasvanud

- Alumiste kuseteede infektsioonid: 200...400 mg ööpäevas.
- Ülemiste kuseteede infektsioonid: 200...400 mg ööpäevas, suurendades annust vajadusel 400 mg-ni 2 korda ööpäevas.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine, olmetekkene pneumoonia: 400 mg ööpäevas, suurendades annust vajadusel 400 mg-ni 2 korda ööpäevas,
- *Neisseria gonorrhoeae* poolt põhjustatud gonokokiline uretriit ja tservitsiit: 400 mg üksikannusena.
- Mittegonokokiline uretriit ja emakakaelapõletik: 400 mg ööpäevas üksikannusena või jagatud annusena.
- Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid: 400 mg kaks korda päevas.

Neerufunktsiooni häired

Pärast tavalist algannust tuleb neerufunktsioonihäiretega patsientidel annust vähendada. Kui kreatiniini kliirens on 20...50 ml/minutis (seerum kreatiniin 1,5...5,0 mg/dl), tuleb annust poole võrra vähendada (100...200 mg ööpäevas). Kui kreatiniini kliirens on alla 20 ml/minutis (seerumi kreatiniin suurem kui 5 mg/dl) tuleb iga 24 tunni järel manustada 100 mg. Hemodialüüsi või peritoneaaliüüsi patsientidele tuleb manustada 100 mg iga 24 tunni järel.

Maksafunktsiooni häired

Tõsise maksafunktsioonihäirega patsientidel võib ofloksatsiini eritumine olla aeglustunud.

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust korrigeerida, kui neeru- ja maksafunktsioon on korras (vt lõik 4.4- QT-intervalli pikenemine).

Lapsed

Ofloksatsiin ei ole lastele ja kasvavatele noorukitele näidustatud.

Manustamisviis

Medofloxine'i tabletid tuleb tervelt alla neelata piisava koguse vedelikuga, neid ei tohi võtta kaks tundi pärast alumiiniumi/magneesiumi sisaldavate antatsiidide, sukralfaadi, tsinki või rauda sisaldavate preparaatide kasutamist, sest see võib vähendada ofloksatsiini imendumist.

Ravi kestvus

Ravi kestus sõltub ravi tulemusest ja infektsiooni raskusest. Tavapärane ravikuuri kestvus on 5...10 päeva, v.a komplitseerumata gonorröa ravi, kus soovitatakse ühekordset annust. Ravi pikkus ei tohi ületada 2 kuud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, 4-kinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis tendiniit.
- Anamneesis epilepsia või alanenud krambilävega patsiendid (sarnaselt teiste 4-kinoloonidega).
- Lapsed või kasvavad noorukid ja rasedad või imetavad naised, sest loomkatsete tulemustel ei saa täielikult välistada kasvavate organismide liigete kõhrekahjustust.

Latentse või diagnoositud glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsiendid võivad olla eelsoodumusega hemolüütiliste reaktsioonide tekkeks, kui neid ravitakse kinoloonidega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ofloksatsiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on varem esinenud kinolooni ja fluorokinolooni sisaldavate ravimite kasutamisel tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel tohib alustada ravi ofloksatsiiniga ainult alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel ning pärast hoolikat kasu/riski hindamist (vt ka lõik 4.3).

Epidemioloogiliste uuringute tulemuste põhjal on tuvastatud aordianeürüsmi ja -dissektiooni riski suuremine pärast fluorokinoloonide kasutamist, eriti eakatel patsientidel.

Seepärast tohib patsientidel, kellel on aneurüsm perekonnaanamneesis või kellel on diagnoositud juba olemasolev aordianeürüsm ja/või -dissektioon või esinevad muud riskitegurid või –seisundid, fluorokinolooni kasutada ainult pärast hoolikat kasulikkuse ja riski suhte hindamist ning muude ravivõimaluste kaalumist (nt Marfani sündroom, Ehlersi-Danlosi sündroom, Takayasu arteriit, hiidrakuline arteriit, Becheti tõbi, hüpertensioon, teadaolev ateroskleroos).

Patsiente peab juhendama äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral kohe erakorralise meditsiini osakonna arsti poole pöörduma.

Ofloksatsiin ei ole esmavaliku ravim pneumokoki või mükoplasma põhjustatud pneumoonia raviks või β hemolüütilise streptokoki põhjustatud tonsilliidi raviks.

Metitsilliin-resistentne *S. aureus* (MRSA) on suure tõenäosusega resistentne ka fluorokinoloonidele, k.a ofloksatsiin. Seetõttu ei soovitata ofloksatsiini teadaoleva või kahtlustatava MRSA-infektsiooni raviks, välja arvatud juhul, kui laboriuuring on kinnitanud mikroobi tundlikkust ofloksatsiinile (ja MRSA-infektsiooni raviks tavapäraselt soovitatavad antibiootikumid ei ole sobivad).

Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud tõsised kõrvaltoimed

Kinolooni ja fluorokinolooni saavatel patsientidel (nende east ja olemasolevatest riskiteguritest olenemata) on väga harva teatatud pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme (lihased, luustik, närvisüsteem, psüühika ja meeleelundid). Mis tahes tõsise kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb ofloksatsiini manustamine kohe lõpetada, patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

E. coli – kõige sagedamini kuseteede infektsiooni põhjustava bakteri – resistentsus varieerub Euroopa Liidus. Ravimit määravad arstid peavad arvestama *E. coli* fluorokinoloon-resistentsuse kohaliku levimust.

Ofloksatsiiniga seoses on teatatud rasketest villilise lööbega nahareaktsioonidest, nt Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs (vt lõik 4.8). Patsiente peab juhendama, et naha või limaskesta reaktsiooni tekkides peavad nad enne ravi jätkamist pöörduma otsekohe arsti poole.

Pärast fluorokinoloonide esimest kasutamist on teatatud ülitundlikkus- ja allergilistest reaktsioonidest. Isegi pärast esimest manustamist võivad anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid üle minna eluohtlikuks šokiks. Nendel juhtudel tuleb ravi ofloksatsiiniga katkestada ning alustada vastavat ravi (nt šokiravi).

Pseudomembranoosne koliit

Ofloksatsiini manustamise ajal või pärast manustamist tekkinud raskekujuline, püsiv ja/või verine kõhulahtisus võib viidata pseudomembranoossele koliidile, mis võib olla eluohtlik (vt lõik 4.8). Pseudomembranoosse koliidi kahtluse korral tuleb ofloksatsiini manustamine koheselt lõpetada. Viivitamatult peab alustama spetsiifilist antibiootilist ravi (nt vankomütsiini, teikoplaniini või metronidasooliga suu kaudu). Peristaltikat pärssivate ravimite manustamine on vastunäidustatud.

Kõrgeenenud krambivalmidus

Kinoloonid võivad langetada krambiläve ja vallandada krampide tekke. Ofloksatsiin on vastunäidustatud varasemalt teadaoleva epilepsiaga patsientidele (vt lõik 4.3) ning sarnaselt teiste

kinoloonidega, peab ofloksatsiini manustamisel kõrgeenenud krambivalmidusega patsientidele olema äärmiselt ettevaatlik. Kõrgeenenud krambivalmidus võib kaasneda eelneva kesknärvisüsteemi kahjustusega, samaaegsel ravil fenbufoeni, sarnaste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või ravimitega, mis alandavad tsentraalset krambiläve (nt teofülliin) (vt lõik 4.5).

Krampide puhul tuleb ravi ofloksatsiiniga lõpetada.

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsiendid

Kahjustatud neerufunktsiooni korral peab ofloksatsiini annust kohandama, sest ofloksatsiin eritub põhiliselt neerude kaudu (vt lõik 4.2).

Psühhootiliste häiretega patsiendid

Fluorokinoloonide saavatel patsientidel on teatatud psühhootilistest reaktsioonidest. Mõnedel juhtudel on need üle läinud suitsidaalseteks mõteteks või enastohustavaks käitumiseks, sh suitsiidikatsed pärast esimest annust. Kui patsiendil tekivad sellised reaktsioonid, tuleb ravi ofloksatsiiniga lõpetada ja kasutusele võtta vastavad meetmed.

Ofloksatsiini peab ettevaatusega kasutama patsientidel, kellel on anamneesis psühhootilised häired või kellel on psühhiaatiline haigus.

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsiendid

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel peab ofloksatsiini kasutama ettevaatusega, kuna võib tekkida maksakahjustus. Fluorokinoloonide kasutamisel patsientidel on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis viib maksakahjustuseni (sh surmajuhtumid).

Patsiente peab informeerima, et kui tekivad maksahaigusele sarnased nähud või sümptomid nagu anoreksia, ikterus, tumedat värvi uriin, pruuritus või valu kõhus, tuleb ravi katkestada ning ühendust võtta oma arstiga (vt lõik 4.8)

K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi fluorokinoloonide ja K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin), võib verehüübivuse aeglustuda (hüübivuse laboratoorsete näitajate (PT/INR) tõus ja/või veritsus), mistõttu peab samaaegset ravi saavatel patsientidel monitoorima hüübivuse laboratoorseid näitajaid (vt lõik 4.5).

Myasthenia gravis

Fluorokinoloonid, k.a ofloksatsiin, võivad pärssida neuromuskulaarset erutusjuhtivust ja süvendada *myasthenia gravis*'ega patsientide lihasnõrkust. Fluorokinoloonide kasutamist *myasthenia gravis*'ega patsientide raviks on turuletulekujärgselt seostatud tõsiste kõrvaltoimetega, k.a surmajuhud ja respiratoorse toe vajadus. Teadaoleva *myasthenia gravis*'ega patsiente ei ole soovitatav ofloksatsiiniga ravida.

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord kahepoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloonide ja fluorokinoloonidega, kuid teatatud on ka kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist esinenud juhtudest. Kõõlusepõletiku ja –rebendi tekkerisk on suurem eakatel, neerukahjustusega patsientidel, siirdatud elundiga patsientidel ja samaaegselt kortikosteroidravi saavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida kortikosteroidide samaaegset kasutamist.

Kõõlusepõletiku esimeste nähtude (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi ofloksatsiiniga lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravimeetodit. Kahjustatud jäset (jäsemeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt hoida liikumatuna). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroidide kasutada.

Fotosensitisatsiooniga ennetamine

Ofloksatsiiniga seoses on teatatud fotosensitisatsioonist (vt lõik 4.8). Fotosensitisatsiooni vältimiseks on soovitatav, et patsiendid väldiksid asjatut tugeva päikesevalguse käes viibimist ning kokkupuudet kunstliku ultraviolettkiirgusega (päevituslamp, solaarium) ravi ajal ja kuni 48 tundi pärast ravi lõppu.

Sekundaarsed infektsioonid

Sarnaselt teiste antibiootikumidega, võib pikaajaline ravi ofloksatsiiniga põhjustada mittetundlike mikroobide ülekasvu, mistõttu on vaja korduvalt hinnata patsiendi seisundit. Kui ravi ajal tekib sekundaarne infektsioon, peab rakendama kohest ravi.

Südame häired

Väga harva on teatatud QT-intervalli pikenemise juhtudest fluorokinoloonidega ravitavatel inimestel. Fluorokinoloone, sh Medofloxine 200 mg, tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on teadaolevaid QT-intervalli pikenemise riskifaktoreid, nagu näiteks:

- kaasasündinud pikk QT intervall
- kaasuvad ravimid, millel on teadaolev QT intervalli pikendav toime (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid).
- korrigeerimata elektrolüütide tasakaal (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia)
- südamehaigused (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia)

Eakad patsiendi ja naised võivad olla QT-intervalli pikendavate ravimite toimele tundlikumad. Seetõttu on nendes populatsioonides fluorokinoloonide, sh ofloksatsiini kasutamisel vaja rakendada ettevaatust (vt lõik 4.2 Eakad, lõik 4.5, lõik 4.8, lõik 4.9).

Fotosensitisatsiooni ennetamine

Ofloksatsiiniga ravitavad patsiendid peaksid vältima asjatut tugeva päiksevalguse käes viibimist ning kokkupuudet kunstliku ultraviolettkiirgusega (päevituslamp, solaarium).

Düsglükeemia

Sarnaselt teiste kinoloonidega on teatatud vere glükoosisisalduse kõrvalekalletest, nii hüpoglükeemiast kui ka hüperglükeemiast – enamasti suhkurtõvega patsientidel, kes saavad samaaegset ravi suukaudsete suhkurtõve ravimite (nt glibenklamiid) või insuliiniga. Teatatud on hüpoglükeemilise kooma juhtudest. Suhkurtõvega patsientidel soovitatakse hoolikalt monitoorida vere suhkrusisaldust.

Perifeerne neuropaatia

Kinoloon ja fluorokinoloon saanud patsientidel on teatatud sensoorse või sensomotoorse polüneuropaatia juhtudest, mis avaldusid paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia või nõrkusena. Vältimaks pöördumatute seisundite teket, tuleb patsiente, kes saavad ravi ofloksatsiiniga, juhendada, et kui neil tekivad neuropaatia sümptomid nt valu, põletustunne, surin, tuimus või nõrkus, siis nad teavitaksid sellest oma arsti enne ravi jätkamist (vt lõik 4.8).

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsiendid

Latentse või diagnoositud glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidel võib tekkida hemolüütiline aneemia, kui neid ravitakse kinoloonidega. Seetõttu tuleb nendele patsientidele ofloksatsiini manustada ettevaatusega.

Nägemishäired

Nägemishäirete või mistahes muude silmakahjustuste tekkimisel tuleb koheselt konsulteerida silmaarstiga.

Mõju laboratoorsetele uuringutele

Ofloksatsiiniga ravitavatel patsientidel võib opiaatide või porfüriinide määramine uriinist anda valepositiivse tulemuse. Opiaatide või porfüriini sõeluuringu positiivset leidu peab kinnitama spetsiifilisema meetodiga.

Alkohoolseid jooke ei ole soovitatav tarbida.

Ofloksatsiin võib pärssida *M. tuberculosis* kasvu, mistõttu tuberkuloosi bakterioloogiline diagnoos võib osutada valenegatiivseks (vt lõik 5.1)

Medofloxine sisaldab laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, millel on teadaolev QT intervalli pikendav toime

Ofloksatsiini, nagu ka teisi fluorokinoloone, tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes kasutavad ravimeid, millel on teadaolev QT intervalli pikendav toime (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid) (vt lõiku 4.4).

Antatsiidid, sukralfaad, metalli katioonid

Manustamine koos magneesiumi/alumiiniumi, sukralfaadi, tsingi või rauapreparaatidega võib vähendada imendumist. Seetõttu tuleb ofloksatsiini võtta 2 tundi enne nimetatud preparaate.

Medofloxine ja antikoagulantide koosmanustamisel on teatatud veritsusaja pikenemisest.

Kui kinoloone manustatakse koos teiste krambiläve langetavate ravimitega, nt teofülliin, on oht aju krambiläve täiendavaks alanemiseks. Kuigi erinevalt teistest fluorokinolonidest ei oma ofloksatsiin farmakoloogilist koostoimet teofülliiniga.

Aju krambiläve liigne alanemine võib tekkida ka veel teatud mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega koosmanustamisel.

Krampide tekkimisel tuleb ravi ofloksatsiiniga ära jätta.

Ofloksatsiin võib põhjustada kaasvalt manustatud glibenklamiidi seerumi kontsentratsiooni mõningast suurenemist, sellise ravimite kombinatsiooniga ravitavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Suurte kinolooni annuste manustamisel ravimitega, mis erituvad renaalsete tubulaarsekretsiooni kaudu (nt probenetsiid, tsimetidiin, furosemiid ja metotreksaat) või häiruda ravimi eritumine ja suurenda ravimi seerumikontsentratsiooni.

Probenetsiid, tsimetidiin, furosemiid ja metotreksaat

Probenetsiid aeglustas ofloksatsiini kogukliirensit 24% ja suurendas kontsentratsioonikõvera alust pindala 16%. Tekkemehhanism on arvatavasti seotud konkureeriva eritumise või aktiivse transpordi pärssimisega tubulaarsel eritumisel neerudes. Ofloksatsiini manustamisel koos teiste ravimitega, mis mõjutavad tubulaarset eritumist neerudes (probenetsiid, tsimetidiin, furosemiid ja metotreksaat) peab olema ettevaatlik

K-vitamiini antagonistid

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi fluorokinolonide ja K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin), võib verehübivus aeglustuda (hübivuse laboratoorsete näitajate (PT/INR) tõus ja/või veritsus, mis võib olla tõsine), mistõttu peab samaaegset ravi saavatel patsientidel monitoorima hübivuse laboratoorseid näitajaid (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Väheste inimandmete põhjal ei ole fluorokinolonide manustamine raseduse esimesel trimestril seotud oluliste väärarengute või teiste kõrvaltoimete suurenenud ohuga rasedusele. Loomkatsed on näidanud liigeskõhre kahjustust noorloomadel, kuid mitte teratogeensust. Seetõttu ei tohi ofloksatsiini raseduse ajal kasutada (vt lõik 4.3)

Imetamine

Ofloksatsiin eritub väikestes kogustes rinnapiima. Võimaliku artropaatia ja muude tõsiste toksiliste toimete ohu tõttu imikule, tuleb rinnaga toitmine ravi ajaks ofloksatsiiniga katkestada (vt lõik 4.3)

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna on saadud üksikuid teateid uimasusest, reaktsioonikiiruse aeglustumisest ja nägemishäirest, tuleb patsiente hoiatada autojuhtimise ja masinate käsitsemise eest, kuni ei ole kindel, kas neil esineb eelnimetatud toimeid. Alkohool võib võimendada nende toimete teket.

4.8 Kõrvaltoimed

Alltoodud kõrvaltoimed on esitatud MedDRA terminoloogia ja organsüsteemi klasside kaupa järgmise esinemissagedusega:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	Väga harv ($< 1/10\ 000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
Infektsioonid ja infestatsioonid	seeninfektsioon, resistentsete mikroobide teke			
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, eosinofilia, trombotsütopeenia	agranulotsütoos, luuüdi pärssimine
Immuunsüsteemi häired		anafülaktiline reaktsioon*, anafülaktoidne reaktsioon*, angioödeem* (hooti esinev lokaalne nahaturse)*	anafülaktiline šokk*, anafülaktoidne šokk*	
Ainevahetus- ja toitumishäired		isutus		hüpoglükeemia diabeetikutel, kes võtavad suukaudseid suhkurtõve ravimeid (vt lõik 4.4), hüperglükeemia, hüpoglükeemiline kooma
Psühhiaatrilised häired**	ärrituvus, unehäired, unetus	psühhootilised reaktsioonid (nt hallutsinatsioonid), ärevus, segasus, painajalikud unenäod, depressioon		psühhootilised reaktsioonid ning depressioon koos ennastohustava käitumisega (sh enesetapu mõtted ja -katsed närvilisus

Organsüsteemi klass	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	Väga harv ($< 1/10\ 000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
Närvisüsteemi häired**	pearinglus, peavalu	unisus, tundlikkus-häired, haistmis- ja maitsetundlikkuse häired	sensoorne perifeerne neuropaatia* sensomotoorne perifeerne neuropaatia* krambid*, ekstrapüramidaalsümptomid või muud lihaskoordinatsiooni häired	treemor, düskineesia, maitsetundetus, minestamine
Silma kahjustused**	kipitus silmis	nägemishäired		uveiit
Kõrva ja labürindi kahjustused**	peapööritus		kohin kõrvus, kurtus	kuulmiskahjustus
Südame häired		Tahhükardia (südame löögisageduse tõus)		ventrikulaarne arütmia ja <i>torsade de pointes</i> (teatatud peamiselt QT-intervalli pikenemise kõrge riskifaktoriga patsientidel), EKG-s QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4 ja 4.9).
Vaskulaarsed häired		vererõhu langus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	kõha, nina-neelupõletik	hingeldus, bronhospasm		allergiline pneumoniit, raskekujuline hingamishäire
Seedetrakti häired	kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	soolepõletik, sh mõnikord veritsev	pseudomembranoosne koliit (antibiootikumide toimel tekkiv raskekujuline soolepõletik)*	düspepsia, flatulents, kõhukinnisus, pankreatiit

Organsüsteemi klass	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (< 1/10 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
Maksa ja sapiteede häired		maksaensüümide aktiivsuse ja/või bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis	sapi äravoolu takistusega seotud naha ja limaskestade kollasus	hepatiit, mis võib olla raskekujuline * Ofloksatsiiniga seoses on ennekõike kaasuva maksakahjustusega patsientidel teatatud raskest maksakahjustusest, k.a ägeda maksapuudulikkuse juhud, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sügelus, lööve	nõgestõbi, kuumahood, tugev higistamine, pustulaarne lööve	multiformne erüteem, toksiline epidermolüüs, fotosensitisatsioon *, püsiv nahalööve, vaskulaarne purpur, vaskuliit, mis erandjuhtudel võib viia nahaneekroosini	Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, nahalööve, stomatiit, eksfoliativne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused**		kõõluspõletik	liigesvalu, lihasvalu, kõõlusrebendid (nt Achilleuse kõõluse rebend), mis võib ilmned 48 tunni jooksul manustamise algusest ja olla kahepoolne	lihaste kahjustus ja/või müopaatia, lihasnõrkus, lihasvenitus, lihase rebend, ligamendi rebend, artriit
Neerude ja kuseteede häired		kreatiini kontsentratsiooni tõus seerumis	äge neerupuudulikkus	äge neerupõletik
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired				porfüüria atakid porfüüriahaigetel
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid**				asteenia pürektsia valu (sh seljavalu, rindkerevalu ja jäsemetevalu) pantsütopeenia

* ilmnenud turuletulekujärgsel kasutamisel

** Olemasolevatest riskiteguritest (vt lõik 4.4) olenemata on mõnel juhul kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega seoses väga harvadel juhtudel teatatud pikaajalistest (kuni kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme ja meeleelundeid (sh sellised kõrvaltoimed nagu kõõlusepõletik, kõõluserebend, artralgiat, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsmis- ja haistmishäired).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ägeda üleannustamise tähtsaimate ilmingutena võib eeldada kesknärvisüsteemi sümptomite, segasuse, pööratustunde, teadvushäirete ja krampide, QT-intervalli pikenemise, samuti gastrointestinaalsete reaktsioonide, iivelduse ja limaskestas erosioonide, teket.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb rakendada samme võimaliku imendumata ofloksatsiini eemaldamiseks organismist, nt maoloputus, adsorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine, seda on soovitatav teha esimese 30 minuti jooksul; antatsiide võib manustada mao limaskestas kaitsmiseks.

Ofloksatsiini organismist eemaldamisel võib olla kasu diureesi forsseerimisest.

Üleannustamisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi. QT-intervalli pikenemise ohu tõttu peab jälgima EKG-d.

5. FARMAKOLOOGILISD OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kinoloonid, fluorokinoloonid

ATC-kood: J01MA01

Ofloksatsiin on sünteetiline bakteritsiidne fluorokinoloon. Kinoloonide primaarne toimemehhanism on bakteriaalse DNA güraasi spetsiifiline pärssimine. Ensüüm on vajalik DNA replikatsiooniks, transkriptsiooniks, parandamiseks ja rekombinatsiooniks.

Tavaliselt tundlikud tüved:

Aeromonas hydrophila, Branhamella catarrhalis, Brucella spp, Chlamydia trachomatis, Citrobacter, Clostridium perfringens, Enterobacter, Escherichia coli, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ja parainfluenzae, Helicobacter coli, Helicobacter jejuni, Klebsiella oxytoca, Leginella, Moraxella morgani, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Plesiomonas, indoolpositiivne Proteus, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Salmonella, Serratia, Shigella, metitsilliintundlik Staphylococcus aureus, koagulaasnegatiivne Staphylococcus, Yersinia enterocolitica.

Mõõdukalt tundlikud tüved:

Antud tüvede korral sõltub tundlikkus ofloksatsiinile kohalikust epidemioloogilisest olukorrast ja tundlikkusest.

Acinetobacter, anaeroobsed Gram-positiivsed kokid, Bacteroides fragilis, Chlamydia psittaci, Gardnerella vaginalis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp.

Tavaliselt resistentsed tüved:

Acinetobacter baumannii, Clostridium difficile, enterokokid, Listeria monocytogenes, metitsilliinresistentsed stafülokokid, Nocardia.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ofloksatsiin imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja täielikult mao-sooletraktist. Suukaudsel manustamisel on biosaadavus peaaegu 100% ja maksimaalne ofloksatsiini plasmakontsentratsioon (3...4 µg/ml) saavutatakse 1...2 tunni jooksul pärast 400 mg suukaudset annust. Toit võib imendumise kiirust mõjutada, kuid ei oma olulist toimet imendumismäärale. Ofloksatsiini poolväärtusaeg plasmas on 5...8 tundi. Neerupuudulikkuse korral võib poolväärtusaeg sõltuvalt neerufunktsiooni languse raskusastmest pikeneda 15...60 tunnini.

Vereplasma valkudega seondub umbes 25% ofloksatsiinist. Ofloksatsiin tungib kergesti organismi kudesse ja kehavedelikesse, sealhulgas ka liikvorisse. Suhteliselt suur kontsentratsioon saavutatakse ka sapis. Ofloksatsiin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima.

Väike osa ofloksatsiinist metaboliseeritakse desmetüülks ja N-oksiidiks. Desmetüülofloksatsiinil on mõõdukas mikroobidevastane toime.

Eritumine toimub peamiselt neerude kaudu. 75...85% ravimist eritub organismist tubulaarsekretsiooni ja glomerulaarfiltratsiooni teel 24...48 tunni jooksul muutumatul kujul uriini. Selle tulemuseks on ravimi suur kontsentratsioon uriinis. Vähem kui 5% eritub uriini metaboliitidena ja 4...8% väljaheitega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge mürgistus

Ofloksatsiini suukaudsel manustamisel on letaalne annus (LD50) hiirtele üle 5000 mg/kg, rottidel 3590 mg/kg ja ahvidel 500...1000 mg/kg kehakaalu kohta.

Alaäge ja krooniline toksilisus

Suukaudselt manustatud ofloksatsiini alaägeda toksilisuse uuringutes ahvidel annuses 60 mg/kg kehakaalu kohta süsteemset toksilisust ei täheldatud. Manustades 180 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas ilmnes diarröa kahel loomal kuuest, kes hiljem surid.

Ofloksatsiini manustamisel koertele 200 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas tekkisid muutused soolkonnas ning ilmnes maksa- ja neerukahjustus. Sõltuvalt koerte vanusest ja ofloksatsiini annusest täheldati degeneratiivseid muutusi liigeskõhres. Täiskasvanud koerte 14-päevasel ravil annuses 40 mg/kg ja 80 mg/kg kehakaalu kohta ei ilmnenud kõhremuutusi. Seitsme kuu vanustel koertel tekkisid degeneratiivsed kõhrekahjustused ööpäevases annuses 50 mg/kg ja 200 mg/kg kehakaalu kohta, 3...4 kuu vanustel koertel ilmnesid kõhrekahjustused annuses 20 mg/kg kehakaalu kohta, ofloksatsiini manustamisel noortele koertele annuses 12,5 mg/kg kehakaalu kohta kahjustusi ei tekkinud.

Suukaudselt manustatud ofloksatsiini kroonilise toksilisuse uuringutes küülikutel annuses 270 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas järgnes sGOT'i ja alkaalse fosfataasi kontsentratsiooni tõus seerumis, samuti morfoloogilised muutused kõhres. Osteokondroosi sarnased muutused olid näha juba ööpäevases annuses 90 mg/kg kehakaalu kohta. Küülikud talusid ofloksatsiini annuses 10 mg/kg ja 30 mg/kg kehakaalu kohta, ilma märgatava histoloogilise organukahjustuseta.

Ahvid talusid ofloksatsiini suukaudselt manustatuna annuses 90 mg/kg kehakaalu kohta 90 päeva jooksul ning 40 mg/kg kehakaalu kohta ühe aasta jooksul, üksikjuhtudel ilmnenud diarröaga.

Spetsiifilistes uuringutes puudus ofloksatsiinil ototoksiline ja nefrotoksiline toime.

Puuduvad tõendusmaterjalid ofloksatsiini katarraktogeense või ko-katarraktogeense toime kohta.

Reproduktiivne toksilisus ja mutageensus

Ofloksatsiinil puudub toime fertiilsusele, perinataalsele ja postnataalsele arengule ning teratogeneense toime. Mitmetes *in vitro* ja *in vivo* testides geen- ja kromosoomimutatsioonide esilekutsumiseks on saadud negatiivne tulemus.

Pikaajalisi eksperimentaalseid kartsinogeensusuuringuid loomadel ei ole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Medofloxine 200mg tabletid sisaldavad naatriumkroskarmelloosi, povidooni, laktoosi, mikrokristallilist tselluloosi, magneesiumstearaati, hüdroksüpropüülmetüülselluloosi, titaandioksiidi ja polüetüleenglükooli.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstud kohas temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Al blisterpakend. Blisterpakend, pakendi infoleht, õhukeses pappkarbis. Saadaval on pakend, milles on 10 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

485905

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev 26.08.2005

Müügiloa uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2019