

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tavanic, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tavanic, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levofloksatsiini levofloksatsiinhemihüdraadina.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levofloksatsiini levofloksatsiinhemihüdraadina.

INN. *Levofloxacinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Poolitusjoonega, kahvatu kollakas-valged kuni punakas-valged õhukese polümeerikattega tabletid.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Levofloksatsiin on näidustatud järgnevate infektsioonide raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- äge püelonefriit ja kuseteede tüsistunud infektsioonid (vt lõik 4.4);
- krooniline bakteriaalne prostatiit;
- Siberi katku tekitajate sissehingamine: kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi (vt lõik 4.4).

Ravimit võib kasutada alltoodud infektsioonide korral ainult siis, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud.

- Äge bakteriaalne sinusiit;
- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemine;
- olmetekkene pneumoonia;
- naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid;
- tüsistumata tsüstiit (vt lõik 4.4).

Levofloksatsiini tablette võib kasutada ravikuuri lõpetamiseks patsientidel, kelle seisund paranes algse ravi ajal intravenoosse levofloksatsiiniga.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tavanic tablette manustatakse üks või kaks korda ööpäevas. Ravimi annus sõltub infektsiooni tüübist ja raskusastmest ning eeldatava infektsioonitekitaja tundlikkusest.

Tavanic tablette võib kasutada ravikuuri lõpetamiseks patsientidel, kelle seisund paranen algse ravi ajal intravenoosselt manustava levofloksatsiiniga. Parenteraalne ja suukaudne ravimvorm on bioekvivalentsed, mistõttu annustamine on sarnane.

Annustamine

Tavanic’u annustamissoovitused on järgnevad:

Annustamine normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens >50 ml/min)

Näidustus	Annustamisskeem ööpäevas (sõltuvalt raskusastmest)	Ravi kestus (sõltuvalt raskusastmest)
Äge bakteriaalne sinusiit	500 mg üks kord ööpäevas	10...14 päeva
Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemine	500 mg üks kord ööpäevas	7...10 päeva
Olmetekkene pneumoonia	500 mg üks või kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
Äge püelonefriit	500 mg üks kord ööpäevas	7...10 päeva
Kuseteede tüsistunud infektsioonid	500 mg üks kord ööpäevas	7...14 päeva
Tüsistumata tsüstiit	250 mg üks kord ööpäevas	3 päeva
Krooniline bakteriaalne prostatiit	500 mg üks kord ööpäevas	28 päeva
Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	500 mg üks või kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
Siberi katku tekitajate inhaleerimine	500 mg üks kord ööpäevas	8 nädalat

Eripopulatsioonid

Neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens ≤50 ml/min)

	Annustamisskeem		
	250 mg/24 t	500 mg/24 t	500 mg/12 t
Kreatiniini kliirens	esimene annus 250 mg	esimene annus 500 mg	esimene annus 500 mg
50...20 ml/min	seejärel 125 mg/24 t	seejärel 250 mg/24 t	seejärel 250 mg/12 t
19...10 ml/min	seejärel 125 mg/48 t	seejärel 125 mg/24 t	seejärel 125 mg/12 t
<10 ml/min (k.a hemodialüüs ja PAPD) ¹	seejärel 125 mg/48 t	seejärel 125 mg/24 t	seejärel 125 mg/24 t

¹ Pärast hemodialüüsi või pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi (PAPD) ei ole täiendavate annuste manustamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik, sest levofloksatsiin ei metaboliseeru maksas olulisel määral ning eritub põhiliselt neerude kaudu.

Eakad

Eakatel patsientidel on annuste kohandamine vajalik ainult neerufunktsiooni häirete korral (vt lõik 4.4, „Tendiniit ja kõõluse rebend“ ja „QT-intervalli pikenedamine“).

Lapsed

Tavanic on vastunäidustatud lastele ja kasvueas noorukitele (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Tavanic tabletid tuleb koos piisava koguse vedelikuga katki närimata alla neelata. Vajaliku annuse saamiseks võib neid poolitada poolitusjoonelt. Tablette võib võtta söögi ajal või söögikordade vaheajal. Tavanic tablette tuleb võtta vähemalt kaks tundi enne või pärast rauasoolade, tsingisoolade,

magneesiumi või alumiiniumi sisaldavate antatsiidide või didanosiiini (*ainult need didanosiiini ravimvormid, mis sisaldavad alumiiniumi või magneesiumi puhveraineid*) ja sukralfaadi manustamist, sest muidu võib ravimi imendumine väheneda (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Levofloksatsiini tablette ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus levofloksatsiini, teiste kinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- epilepsiaga patsiendid;
- varasem kõõluskahjustus seoses fluorokinoloonide manustamisega;
- lapsed ja kasvueas noorukid;
- rasedus;
- imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Levofloksatsiini 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 levofloksatsiiniga ainult alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel ning pärast hoolikat kasu/riski hindamist (vt ka lõik 4.3).

Resistentsuse tekkimise risk

Metitsilliin-resistentne *S. aureus* on tõenäoliselt resistentne fluorokinoloonide, k.a levofloksatsiini suhtes. Seetõttu ei soovitata levofloksatsiini teadaoleva MRSA-infektsiooni või selle kahtluse korral, välja arvatud siis, kui laboratoorsed analüüsid on kinnitanud tekitaja tundlikkust levofloksatsiinile (ja MRSA-infektsiooni raviks tavapäraselt soovitatavad antibakteriaalsed ravimid ei ole sobivad).

Levofloksatsiini võib kasutada ägeda bakteriaalse sinusiidi ja kroonilise bronhiidi ägenemise raviks asjakohase diagnoosi korral.

Kuseteede infektsioonide kõige sagedasema tekitaja, *E. coli*, resistentsus fluorokinoloonide suhtes varieerub Euroopa Liidu piires. Ravimit määrates tuleb arvestada *E. coli* piirkondliku resistentsusega fluorokinoloonide suhtes.

Siberi katku tekitajate sissehingamine: kasutamine inimeste raviks põhineb *Bacillus anthracis*'e tundlikkusandmetel *in vitro* ning loomkatsetel ja inimuuringute piiratud andmetel. Raviarst peab lähtuma kohalikust ja/või rahvusvahelisest konsensusdokumendist siberi katku ravi kohta.

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 levofloksatsiini manustamine kohe lõpetada, patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

Tendiniit 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, 1000 mg levofloksatsiini ööpäevas saavatel patsientidel ja samaaegselt kortikosteroidravi saavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida kortikosteroidide samaaegset kasutamist. Kõõlusepõletiku esimeste nähtude (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi levofloksatsiiniga

lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravimeetodit. Kahjustatud jäset (jäsemeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt hoida liikumatuna). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroidide kasutada.

Clostridium difficile'st põhjustatud haigus

Ravi ajal levofloksatsiiniga või pärast seda (sh mitu nädalat pärast ravi lõpetamist) tekkinud kõhulahtisuse põhjustajaks, eriti kui see on raske, püsiv ja/või verine, võib olla *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* põhjustatud haiguse raskusaste võib varieeruda kergest kuni eluohtlikuni; kõige raskem vorm on pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.8). Seetõttu on tähtis arvestada selle diagnoosi võimalusega patsientidel, kellel ravi ajal levofloksatsiiniga või pärast seda tekib tõsine kõhulahtisus. *Clostridium difficile* põhjustatud haiguse või selle kahtluse korral tuleb levofloksatsiini manustamine otsekohe peatada ja alustada viivitamatult asjakohast ravi. Sooleperistaltikat pärssivad ravimid on selles kliinilises olukorras vastunäidustatud.

Krambivalmidusega patsiendid

Kinoloonid võivad alandada krambiläve ja krampe esile kutsuda. Levofloksatsiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle anamneesis on epilepsia (vt lõik 4.3), ning sarnaselt teistele kinoloonidele tuleb seda äärmise ettevaatlikkusega manustada krambivalmidusega patsientidele või kaasuva ravi korral toimeainetega, mis alandavad krambiläve, nt teofülliin (vt lõik 4.5). Konvulsiivsete krampide korral (vt lõik 4.8) tuleb ravi levofloksatsiiniga katkestada.

Glükoos-6 fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsiendid

Patsientidel, kellel on latentsed või avaldunud defektid glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi aktiivsuses, võib ravi ajal antibakteriaalsete ainetega, nt kinoloonidega, tekkida hemolüütilised reaktsioonid. Nende patsientide ravimisel levofloksatsiiniga peab regulaarselt kontrollima hemolüüsi võimalikku teket.

Neerukahjustusega patsiendid

Levofloksatsiin eritub põhiliselt neerude kaudu, mistõttu tuleb neerukahjustusega patsientidel Tavanic'u annust kohandada (vt lõik 4.2).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Levofloksatsiin võib põhjustada tõsiseid, potentsiaalselt fataalseid ülitundlikkusreaktsioone (nt angioödeemi kuni anafülaktilise šokini), üksikjuhtudel pärast esimest annust (vt lõik 4.8). Patsiendid peavad kohe ravi katkestama ja võtma ühendust oma arsti või erakorralise meditsiiniabi osakonna arstiga, kes alustab asjakohase erakorralise raviga.

Rasked naha kõrvaltoimed

Seoses levofloksatsiiniga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), sh toksiline epidermise nekrolüüs (TEN, teise nimega Lyell'i sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve (DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramisel tuleb patsiente teavitada raskete nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui tekivad nendele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, peab kohe lõpetama levofloksatsiini kasutamise ning kaaluma alternatiivset ravi. Kui patsiendil on levofloksatsiini kasutamisel arenenud tõsine reaktsioon, nagu SJS, TEN või DRESS, ei tohi ravi levofloksatsiiniga sellel patsiendil enam kunagi uuesti alustada.

Düsglükeemia

Sarnaselt teiste kinoloonidega on täheldatud vereglükoosi kõikumisi, k.a hüpoglükeemia ja hüperglükeemia, mis tekivad sagedamini eakatel, tavaliselt diabeediga patsientidel, kes saavad samaaegset ravi suukaudsete suhkurtõve ravimitega (nt glibenklamiid) või insuliiniga. Teatatud on hüpoglükeemilise kooma juhtudest. Diabeediga patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida vere glükoositaset (vt lõik 4.8).

Ravi Tavanic'uga tuleb koheselt lõpetada, kui patsient teatab vere glükoositaseme kõikumisest ja kaaluda tuleb alternatiivset antibakteriaalset ravi mitte-fluorokinoloonidega.

Fotosensibilisatsiooni ennetamine

Levofloksatsiiniga on täheldatud fotosensibilisatsiooni (vt lõik 4.8). Patsientidel on soovitatav vältida põhjendamatu viibimist tugeva päikesevalguse või kunstliku UV-kiirguse käes (nt kvartslambid, solaarium) ravi ajal ja 48 tundi pärast ravi lõppu, et vältida fotosensibilisatsiooni teket.

K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi levofloksatsiini ja K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin), peab hüübivusnäitajate (PT/INR) võimaliku pikenemise ja/või veritsusohu tõttu jälgima protrombiini aega (vt lõik 4.5).

Psühhootilised reaktsioonid

Kinoloone, k.a levofloksatsiiniga ravitavatel patsientidel on täheldatud psühhootilisi reaktsioone. Väga harvadel juhtudel on need arenenud suitsidaalseteks mõteteks ja ennastohustavaks käitumiseks – mõnikord isegi pärast levofloksatsiini üksikannuse manustamist (vt lõik 4.8). Kui patsiendil täheldatakse nimetatud sümptomeid, tuleb levofloksatsiini manustamine nende reaktsioonide esmaste nähtude või sümptomite ilmnemisel koheselt katkestada ning patsientidele tuleb soovitada pöörduda nõu saamiseks ravimi väljakirjutaja poole. Kaaluda tuleb alternatiivset antibakteriaalset ravi mitte-fluorokinoloone ning kasutusele võtta asjakohased meetmed. Psühhootilise reaktsiooniga patsientide või varasemalt psühhiaatrilist haigust põdenud patsientide ravimisel levofloksatsiiniga peab olema ettevaatlik.

QT-intervalli pikenemine

Fluorokinoloone, sh levofloksatsiini, tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on teadaolevad QT-intervalli pikenemise ohutegurid, nt:

- kaasasündinud pikk QT-intervall;
- kaasuvate ravimite kasutamine, millel on QT-intervalli pikendav toime (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid);
- elektrolüütide sisalduse korrigeerimata kõrvalekalle (nt hüpokaleemia, hüpomagneemia);
- südamehaigused (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia).

Eakad patsiendid ja naised võivad olla tundlikumad QT intervalli pikendavate ravimite suhtes. Seetõttu tuleb selles populatsioonis fluorokinoloone, sh levofloksatsiini, ettevaatusega kasutada (vt lõigud 4.2 Eakad, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Perifeerne neuropaatia

Kinoloone ja fluorokinoloone 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 levofloksatsiiniga 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).

Maksa ja sapiteede häired

Levofloksatsiiniga on täheldatud maksanekroosi kuni fataalse maksapuudulikkuseni, peamiselt kaasuva raskekujulise haigusega patsientidel, nt sepsis (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada vajadusest ravi katkestada ja võtta ühendust oma arstiga, kui ilmnevad maksahaiguse nähud ja sümptomid, nagu anoreksia, kollatõbi, uriini tume värvus, sügelus või kõhu valulikkus.

Myasthenia gravis' e ägenemine

Fluorokinoloone, sh levofloksatsiini, pärsivad neuromuskulaarset aktiivsust ja võivad süvendada lihasnõrkust *Myasthenia gravis'* ega patsientidel. Turuletulekujärgseid tõsiseid kõrvaltoimeid *Myasthenia gravis'* ega patsientidel, sh surm ja toetava ventilatsiooni vajadus, on seostatud fluorokinoloone kasutamisega. Teadaoleva *Myasthenia gravis'* ga patsientidele ei soovitata levofloksatsiini.

Nägemishäired

Nägemishäire või mistahes silmakahjustuse tekkides tuleb kohe nõu pidada silmaarstiga (vt lõigud 4.7 ja 4.8).

Superinfektsioon

Levofloksatsiini kasutamine, eriti pikaajaline, võib põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamist. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb kasutusele võtta asjakohased meetmed.

Mõju laboratoorsetele analüüsidele

Levofloksatsiiniga ravitavatel patsientidel võib opiaatide määramine uriinis anda valepositiivse tulemuse. Positiivne sõeluuringu tulemus opiaadile vajab kinnitamist spetsiifilisema meetodiga.

Levofloksatsiin võib pidurdada *Mycobacterium tuberculosis*'e kasvu ja võib seetõttu anda valenegatiivse tulemuse tuberkuloosi bakterioloogilises diagnostikas.

Aordi aneurüsm ja dissektsioon ning südameklapi regurgitatsioon/puudulikkus

Epidemioloogilised uuringud näitavad fluorokinoloonide manustamise järgset suurenenud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni riski, eriti vanemate patsientide puhul, ning suurenenud aordi- ja mitraalklapi regurgitatsiooni riski. Fluorokinoloon saavate patsientide puhul on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleks fluorokinolooni alles pärast hoolikat kasu ja riski hindamist ning pärast teiste ravivõimaluste kaalumist kasutada patsientidel, kelle perekonnas esineb aneurüsme või kaasasündinud südameklapihaiguseid, või patsientidel, kellel on juba diagnoositud aordi aneurüsm ja/või dissektsioon või südameklapihaigus, või kellel on teiste riskitegurite või seisundite olemasolul eelsoodumus

- nii aordi aneurüsmiks ja dissektsiooniks kui ka südameklapi regurgitatsiooniks/puudulikkuseks (nt sidekoehäired, nagu Marfani sündroom või Ehlersi-Danlosi sündroom, Turneri sündroom, Behçeti tõbi, hüpertensioon, reumatoidartriit) või lisaks
- aordi aneurüsmiks ja dissektsiooniks (nt vaskulaarsed häired, nagu Takayasu arteriit või hiidrakuline arteriit või diagnoositud ateroskleroos või Sjögreni sündroom) või lisaks
- südameklapi regurgitatsiooniks/puudulikkuseks (nt infektsioosne endokardiit).

Aordi aneurüsmi ja dissektsiooni ning nende lõhkemise oht võib olla suurem ka patsientidel, keda ravitakse samal ajal süsteemsete kortikosteroididega.

Patsientidele peab soovitama, et äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral tuleb kohe konsulteerida erakorralise meditsiini osakonna arstiga.

Patsientidel tuleks soovitada ägeda hingelduse, südamepekslemise taastekkimise või kõhu- või alajäsemete piirkonnas turse tekkimisel viivitamatult arsti poole pöörduda.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime Tavanic'ule

Rauasoolad, tsingisoolad, magneesiumi või alumiiniumi sisaldavad antatsiidid, didanosiin
Samaaegselt Tavanic tablettidega manustatud rauasoolad või magneesiumi või alumiiniumi sisaldavad antatsiidid või didanosiin (*ainult need didanosiooni ravimvormid, mis sisaldavad alumiiniumi või magneesiumi puhveraineid*) vähendavad oluliselt levofloksatsiini imendumist. Fluorokinoloonide

Toit

Kliiniliselt oluline koosmõju toiduga puudub. Seetõttu võib Tavanic tablette manustada sõltumatult söögikordadest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed levofloksatsiini kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Inimuuringu andmete puudumisel ning arvestades kasvava organismi koormustkandvate kõhrede kahjustuse tekkeohtu fluorokinoloonide toimet, ei tohi levofloksatsiini rasedatel kasutada (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Tavanic on vastunäidustatud imetavatele naistele. Levofloksatsiini eritumise kohta rinnapiima on andmed ebapiisavad; kuid teised fluorokinoloonid siiski erituvad rinnapiima. Inimuuringu andmete puudumisel ning arvestades kasvava organismi koormustkandvate kõhrede kahjustuse tekkeohtu fluorokinoloonide toimet, ei tohi levofloksatsiini imetavatel naistel kasutada (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Fertiilsus

Levofloksatsiin ei kahjustanud rottide fertiilsust või reproduktsioonivõimet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tavanic mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõned kõrvaltoimed (nt pearinglus/vertiigo, unisus, nägemishäired) võivad vähendada patsiendi kontsentreerumisvõimet ja reaktsioonikiirust ning seetõttu põhjustada ohtu olukordades, kus need võimed on eriti olulised (nt autojuhtimine või masinatega töötamine).

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnev informatsioon põhineb kliinilistel uuringutel, milles osales üle 8300 patsiendi, ning ulatuslikul turuletulekujärgsel kogemusel.

Kõrvaltoimete sagedusrühmad tabelis on määratletud kokkuleppeliselt järgnevalt: 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).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete tabel

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Seeninfektsioon sh <i>Candida</i> infektsioon Patogeenide resistentsus		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia Eosinofiilia	Trombotsütopeenia Neutropeenia	Pantsütopeenia Agranulotsütoos Hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			Angioödeem Ülitundlikkus (vt lõik 4.4)	Anafülaktiline šokk ¹ Anafülaktoidne šokk ¹ (vt lõik 4.4)
Endokriinsüsteemi häired			Antidiureetilise hormooni liignõristuse	

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
			sündroom (SIADH)	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	Hüpo-glükeemia, eriti diabeediga patsientidel, hüpo-glükeemiline kooma (vt lõik 4.4)	Hüperglükeemia (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired*	Insomnia	Ärevus Segasusseisund Närvilisus	Psühhootilised reaktsioonid (koos nt hallutsinatsioonidega, paranoiaga) Depressioon Agiteeritus Ebatavalised unenäod Õudusunenäod Deliirium	Psühhootilised häired koos iseendale ohtliku käitumisega sh suitsiidimõtted või suitsiidikatse (vt lõik 4.4)
Närvisüsteemi häired*	Peavalu Pearinglus	Unisus Tremor Düsgeusia	Krambid (vt lõigud 4.3 ja 4.4) Paresteesia Mäluhäired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (vt lõik 4.4) Perifeerne sensoorne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4) Parosmia sh anosmia Düskineesia Ekstrapüramidaalhäire Ageusia Sünkoop Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon
Silma kahjustused*			Nägemishäired, nagu ähmane nägemine (vt lõik 4.4)	Mööduv nägemiskadu (vt lõik 4.4), uveiid
Kõrva ja labürindi kahjustused*		Vertiigo	Tinnitus	Kurtus Kuulmiskahjustus
Südame häired**			Tahhükardia, Südamepekslemine	Ventrikulaarne tahhükardia, mis võib lõppeda südameseiskusega Ventrikulaarne arütmia ja <i>torsade de pointes</i> (enamasti täheldatud QT piknemise riskiteguritega patsientidel) EKG-s QT-intervalli piknemine (vt lõigud 4.4 ja 4.9)
Vaskulaarsed häired**			Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe		Bronhospasm Allergiline pneumoniit
Seedetrakti häired	Diarröa Oksendamine Iiveldus	Kõhuvalu Düspepsia Flatulents Kõhukinnisus		Hemorraagiline diarröa, mis väga harvadel juhtudel võib viidata enterokoliidile, sh pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4)

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
				Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse tõus (ALAT/ASAT, aluseline fosfataas, GGT)	Bilirubiinisalduse tõus veres		Ikterus ja raske maksakahjustus, sh fataalsed ägeda maksapuudulikkuse juhud, peamiselt kaasuva raske haigusega patsientidel (vt lõik 4.4) Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused ²		Lööve Sügelus Urtikaaria Hüperhidroos	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve (DRESS) (vt lõik 4.4), fikseerunud ravimilööve	Toksiline epidermise nekrolüüs Stevensi-Johnsoni sündroom Multiformne erüteem Valgustundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.4) Leukotsütoklastiline vaskuliit Stomatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*		Artralgia Müalgia	Kõõluste kahjustused (vt lõigud 4.3 ja 4.4), sh tendiniit (nt Achilleus'e kõõlus) Lihasnõrkus, mis võib olla eriti oluline <i>Myasthenia gravis</i> 'ga patsientidel (vt lõik 4.4)	Rabdomüolüüs Kõõluserebend (nt Achilleus'e kõõlus) (vt lõigud 4.3 ja 4.4) Sidemerebend Lihasurebend Artriit
Neerude ja kuseteede häired		Kreatiniini-sisalduse tõus veres	Äge neerupuudulikkus (nt tingituna interstitsiaalsest nefriidist)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*		Asteenia	Pürekxia	Valu (sh selja, rindkere ja käte-jalgade valu)

¹ Anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid võivad tekkida isegi pärast esimest annust.

² Limaskesta-nahareaktsioonid võivad mõnikord tekkida isegi pärast esimest annust.

Muud kõrvaltoimed, mida seostatakse fluorokinoloonide manustamisega:

– porfüüria ägenemine porfüüriaga patsientidel.

* Kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega seoses on 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, artralgia, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsmis- ja haistmishäired), mõnel juhul olemasolevatest riskiteguritest olenemata (vt lõik 4.4).

** Fluorokinoloonide saavate patsientide puhul on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Toksilisuse loomkatsete või terapeutilisi annuseid ületavate annustega tehtud kliinilise farmakoloogia uuringute põhjal võib Tavanic tablettidega üleannustamise olulisemate ilmingutena eeldada kesknärvisüsteemi sümptomeid, nagu segasus, pearinglus, teadvusehäired ja krambid, QT-intervalli pikenemine, samuti seedetrakti reaktsioone, nagu iiveldus ja limaskesta erosioonid .

Turuletulekujärgselt on täheldatud toimeid kesknärvisüsteemile, sh segasusseisund, krambid, hallutsinatsioonid ja treemor.

Üleannustamise korral on ravi sümptomaatiline. Tuleb jälgida QT-intervalli võimalikku pikenemist EKG-s. Mao limaskesta kaitseks võib kasutada antatsiide. Hemodialüüs, sh peritoneaaldialüüs ja PAPD ei ole efektiivsed levofloksatsiini organismist eemaldamisel. Spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kinoloonid, fluorokinoloonid, ATC kood: J01MA12.

Levofloksatsiin on sünteetiline fluorokinoloonrühma antibiootikum, ratseemilise toimeaine, ofloksatsiini S (-) enantiomeer.

Toimemehhanism

Fluorokinoloonrühma antibakteriaalse ainega mõjutab levofloksatsiin DNA–DNA-güraasi kompleksi ning IV topoisomeraasi.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Levofloksatsiini bakteritsiidse toime tugevus sõltub maksimaalse seerumkontsentratsiooni (C_{max}) või kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suhtest minimaalsesse inhibeerivasse kontsentratsiooni (MIK).

Resistentsuse tekkemehhanism

Resistentsus levofloksatsiinile tekib toime sihtmärgi järk-järgulise mutatsiooniprotsessina mõlemat tüüpi II topoisomeraasis, DNA güraasis ja IV topoisomeraasis. Tundlikkust levofloksatsiinile võivad mõjutada ka teised resistentsusmehhanismid, nagu läbivusbarjäärid (sage *Pseudomonas aeruginosa* korral) ja väljavoolumehhanismid.

Levofloksatsiini ja teiste fluorokinoloonide vahel on täheldatud ristresistentsust. Tulenevalt toimemehhanismist ei ole üldiselt ristresistentsust levofloksatsiini ja teiste antibakteriaalsete ainete klasside vahel.

Murdepunktid

EUCAST soovitatud levofloksatsiini MIK murdepunktid, mis eristavad tundlikku mikroorganismi suuremale ekspositsioonile tundlikust ja suuremale ekspositsioonile tundlikku resistentsest mikroorganismist, on esitatud allolevas MIK määramistulemuste (mg/l) tabelis.

EUCAST kliinilised MIK murdepunktid levofloksatsiinile (versioon 10.0, 2020-01-01):

Patogeen	Tundlikkus	Resistentsus
Enterobakterid	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaas-negatiivsed stafülokokid	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
A, B, C ja G rühma streptokokid	≤ 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> ja <i>urinae</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
FK-FD (liigiga mitteseotud) murdepunktid	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

1: ainult tüsistumata kuseteede infektsioonid

2: tundlikkuse saab tuletada tsiprofloksatsiini tundlikkuse alusel

Teatud liikide resistentsuse levimus võib varieeruda geograafiliselt ja ajaliselt, mistõttu on soovitatav kohalik teave resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb konsulteerida eksperdiga, kui kohalik resistentsuse levimus on selline, et ravimi kasulikkus vähemalt mõnede infektsioonitüüpide puhul on küsitav.

Tavapärased tundlikud liigid

Aeroobsed grampositiivsed bakterid

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus metitsilliin tundlik
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, grupp C ja G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aeroobsed gramnegatiivsed bakterid

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

Anaeroobsed bakterid

Peptostreptococcus

Muud

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib osutada probleemiks

Aeroobsed grampositiivsed bakterid

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus metitsilliin tundlik #
Koagulaasnegatiivne *Staphylococcus spp*

Aeroobsed gramnegatiivsed bakterid

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

Anaeroobsed bakterid

Bacteroides fragilis

Algselt resistentsed tüved

Aeroobsed grampositiivsed bakterid

Enterococcus faecium

Metitsilliin-resistentne *S. aureus* on tõenäoliselt resistentne fluorokinolonidele, k.a levofloksatsiinile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatud levofloksatsiin imendub kiiresti ja peaaegu täielikult ning saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni 1...2 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on 99%...100%.

Toidul on vähene mõju levofloksatsiini imendumisele.

Püsitasakaalu kontsentratsioon saavutatakse 48 tunni jooksul pärast 500 mg manustamist üks või kaks korda ööpäevas.

Jaotumine

Ligikaudu 30%...40% levofloksatsiinist seondub plasmavalkudega.

Levofloksatsiini keskmine jaotusruumala pärast 500 mg ühekordset ja korduvat manustamist on ligikaudu 100 l, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes.

Penetratsioon kudedesse ja kehavedelikesse:

Levofloksatsiin tungib bronhide limaskestast, epiteeliga piirnevatesse vedelikesse, alveolaarmakrofaagidesse, kopsukoosse, nahka (vedelik villides), eesnäärme koosse ja uriini. Levofloksatsiin tungib halvasti tserebrospinaalvedelikku.

Biotransformatsioon

Levofloksatsiin metaboliseerub väga vähesel määral, peamisteks metaboliitideks on desmetüül-levofloksatsiin ja levofloksatsiini N-oksiid. Need metaboliidid moodustavad <5% annusest ja erituvad uriiniga. Levofloksatsiin on stereokeemiliselt stabiilne ega allu kimeerilisele inversioonile.

Eritumine

Pärast levofloksatsiini suukaudset ja intravenooset manustamist puhastub vereplasma sellest suhteliselt aeglaselt ($t_{1/2}$: 6...8 h). Põhiosa manustatud annusest (>85%) eritub neerude kaudu.

Levofloksatsiini keskmine üldkliirens 500 mg ühekordse manustamise järgselt on 175+/- 29,2 ml/min.

Levofloksatsiini farmakokineetika pärast suukaudset ja intravenooset manustamist oluliselt ei erine, mistõttu on suukaudne ja intravenoosne manustamisviis vahetatavad.

Lineaarsus

Levofloksatsiini farmakokineetika on lineaarne annusvahemikus 50...1000 mg.

Eripopulatsioonid

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerukahjustus mõjutab levofloksatsiini farmakokineetikat. Neerufunktsiooni langusega väheneb eliminatsioon ja kliirens neerude kaudu ning suureneb eliminatsiooni poolväärtusaeg.

Farmakokineetika neerupuudulikkuse korral pärast ühekordset suukaudset annust 500 mg

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

Eakad patsiendid

Levofloksatsiini farmakokineetika noortel ja eakatel patsientidel oluliselt ei erine, välja arvatud kreatiniini kliirensiga seotud erinevused.

Soolised erinevused

Mees- ja naissoost patsientide eraldi analüüs näitas marginaalseid soolisi erinevusi levofloksatsiini farmakokineetikas. Nende sooliste erinevuste kliinilise olulisuse kohta ei ole tõendeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse toksilise annuse, korduvtoksilise, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Levofloksatsiin ei põhjustanud rottidel fertiilsuse või reproduktsioonivõime kahjustust ja ainus toime lootele oli arengu hilinemine, mis oli tingitud ema toksikoosist.

Levofloksatsiin ei põhjustanud geenmutatsioone bakteritel ja imetajate rakkudel, kuid põhjustas kromosoomimutatsioone *in vitro* Hiina hamstri kopsu rakkudes, sisalduses 100 mikrogrammi/ml metaboolse aktivatsiooni puudumisel. *In vivo* uuringutes (mikrotuum, kromatiidi vahetus, mitteplaanipärane DNA süntees, dominantne letaalsustest) genotoksilised toimed puudusid.

Uuringud hiirtel nii suukaudse kui intravenoosse levofloksatsiini manustamise järgselt näitasid, et fototoksiline toime ilmneb ainult väga suurte annuste korral. Levofloksatsiinil puudusid genotoksilised toimed fotomutageensetes uuringutes ja fotokantseroogensetes uuringutes kasvaja areng pidurdus.

Sarnaselt teistele fluorokinolonidele, põhjustas levofloksatsiin kõhrekahjustusi (villid ja õõnsused) rottidel ja koertel. Enam ilmsesid nimetatud muutused noortel loomadel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tavanic 250 mg õhukese polümeerikattega tablett sisalduvate abiainete kaal on 315 mg:

Tavanic 500 mg õhukese polümeerikattega tablett sisalduvate abiainete kaal on 630 mg:

Tableti sisu:

Krospovidoon
hüpromelloos
mikrokristalliline tselluloos
naatriumstearaatfumaraat

Tableti kate:

Hüpromelloos
titaandioksiid E 171
talk
makrogool
kollane raudoksiid E 172
punane raudoksiid E 172

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blisterpakend sisaldab õhukese polümeerikattega tablette.

250 mg tablettide saadaval olevad pakendi suurused: 1, 3, 5, 7, 10, 50 ja 200.

500 mg tablettide saadaval olevad pakendi suurused: 1, 5, 7, 10, 14, 50, 200 ja 500.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Poolitusjoon võimaldab neeru talitlushäirega patsientidele annust kohandada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

Tavanic 250 mg: 424203

Tavanic 500 mg: 424103

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2021