

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levnibiot, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Levnibiot, 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*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	250 mg õhukese polümeerikattega tabletid	500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Päikeseloojangukollane FCF (E110)	0,02 mg (mg/tablett)	0,038 mg (mg/tablett)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

250 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, piklikud, kaksikkumerad, poolitusjoonega tabletid mõõtudega 13,7 mm x 6,7 mm ja paksusega 3,8 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

500 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, piklikud, kaksikkumerad, poolitusjoonega tabletid mõõtudega 19,3 mm x 7,8 mm ja paksusega 5,0 mm. 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):

- Olmetekkene pneumoonia.
- 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).
- Äge bakteriaalne sinusiit.

Ägeda bakteriaalse sinusiidi korral tohib Levnibiot'i kasutada ainult siis, kui selle infektsiooni raviks ei saa kasutada tavapäraselt soovitatavaid teisi antibakteriaalseid ravimeid.

- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemised.

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemise korral tohib Levnibiot'i kasutada ainult siis, kui nende infektsioonide raviks ei saa kasutada tavapäraselt soovitatavaid teisi antibakteriaalseid ravimeid.

- Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid.

Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide korral tohib Levnibiot'i kasutada ainult siis, kui nende infektsioonide raviks ei saa kasutada tavapäraselt soovitatavaid teisi antibakteriaalseid ravimeid.

- Tüsistumata tsüstiit (vt lõik 4.4).

Tüsistumata tsüstiidi korral tohib Levnibiot'i kasutada ainult siis, kui nende infektsioonide raviks ei saa kasutada tavapäraselt soovitatavaid teisi antibakteriaalseid ravimeid.

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Levnibiot'i tablette võib kasutada ravikuuri lõpetamiseks patsientidel, kelle seisund paranes algse ravi ajal intravenoosselt manustatava levofloksatsiiniga; parenteraalne ja suukaudne ravimvorm on bioekvivalentne, mistõttu annustamine on sarnane.

Annustamine

Levofloksatsiini annustamissoovitused on järgmised:

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

Näidustus	Annustamisskeem ööpäevas (sõltuvalt raskusastmest)	Ravi kestus (sõltuvalt raskusastmest)
Äge bakteriaalne sinusiit	500 mg 1 kord ööpäevas	10...14 päeva
Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemised	500 mg 1 kord ööpäevas	7...10 päeva
Olmetekkene pneumoonia	500 mg 1 või 2 korda ööpäevas	7...14 päeva
Äge püelonefriit	500 mg 1 kord ööpäevas	7...10 päeva
Kuseteede tüsistunud infektsioonid	500 mg 1 kord ööpäevas	7...14 päeva
Tüsistumata tsüstiit	250 mg 1 kord ööpäevas	3 päeva
Krooniline bakteriaalne prostatiit	500 mg 1 kord ööpäevas	28 päeva
Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	500 mg 1 või 2 korda ööpäevas	7...14 päeva
Siberi katku tekitajate inhaleerimine	500 mg 1 kord ööpäevas	8 nädalat

Eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens ≤ 50 ml/min)

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

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

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

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 pikenemine“).

Lapsed

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

Manustamisviis

Levnibiot'i tabletid tuleb koos piisava koguse vedelikuga katki närimata alla neelata. Vajaliku annuse saamiseks võib neid poolitusjoonelt poolitada. Tablette võib võtta söögi ajal või söögikordade vaheajal. Levnibiot'i tablette tuleb võtta vähemalt kaks tundi enne või pärast rauasoolade, tsingisoolade, magneesiumi või alumiiniumi sisaldavate antatsiidide või didanosini (ainult need didanosini 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:

- patsientidel, kellel on ülitundlikkus levofloksatsiini, teiste kinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes,
- epilepsiaga patsientidel,
- patsientidel, kellel on anamneesis kõõluskahjustus seoses fluorokinoloonide manustamisega,
- lastel ja kasvueas noorukitel,
- raseduse ajal,
- imetavatel emadel

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).

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 inimuringute 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 ja patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

Tendiniit ja kõõluserebend

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord mõlemapoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloonide ja fluorokinoloonidega ja seda on täheldatud isegi kuni mitme kuu möödumisel ravi lõpetamisest. Tendiniidi ja kõõluserebendi oht on suurem eakatel, neerukahjustusega patsientidel, siirdatud elundiga patsientidel, ööpäevast annust 1000 mg saavatel ja samaaegselt kortikosteroididega ravitavatel 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.

Aordianeürism ja -disseksioon

Epidemioloogiliste uuringute tulemuste põhjal on tuvastatud aordianeürismi ja -disseksiooni riski suurenemine pärast fluorokinoloonide kasutamist, eriti eakatel patsientidel. Seepärast tohib patsientidel, kellel on aneurüsm perekonnaanamneesis või kellel on diagnoositud juba olemasolev aordianeürism ja/või -disseksioon või esinevad muud riskitegurid või -seisundid, fluorokinoloonide 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.

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 kutsuda esile krampe. Levofloksatsiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle anamneesis on epilepsia (vt lõik 4.3), ning sarnaselt teistele kinoloonidele tuleb seda äärmise ettevaatlikkusega manustada krambilävega patsientidele või kaasuva ravi korral toimeainetega, mis alandavad krambiläve, nt teofülliin (vt lõik 4.5). Konvulsivsete 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, võivad ravi ajal antibakteriaalsete 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 levofloksatsiini 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 hüpoglükeemiat ja hüperglükeemiat, 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).

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

Kinoloonidega, 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 katkestada ning kasutusele võtta asjakohased meetmed. Psühhooosiga 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, hüpomagneseemia);
- südamehaigused (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia).

Eakad patsiendid ja naised võivad olla tundlikumad QT-intervalli pikendavate ravimite suhtes. Seetõttu peab olema ettevaatlik fluorokinoloonide, k.a levofloksatsiini kasutamisel selles populatsioonis (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 raske haigusega (nt sepsis) patsientidel (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

Fluorokinoloonid, sh levofloksatsiin, pärsivad neuromuskulaarset aktiivsust ja võivad süvendada lihaskõhust *Myasthenia gravis*'ega patsientidel. Turuletulekujärgseid tõsiseid kõrvaltoimeid *Myasthenia gravis*'ega patsientidel, sh surm ja toetava ventilatsiooni vajadus, on seostatud fluorokinoloonide kasutamisega. Teadaoleva *Myasthenia gravis*'ega 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 analüüsile

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.

See ravim sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime levofloksatsiinile

Rauasoolad, tsingisoolad, magneesiumi või alumiiniumi sisaldavad antatsiidid, didanosiin

Samaaegselt levofloksatsiini tablettidega manustatud rauasoolad või magneesiumi või alumiiniumi sisaldavad antatsiidid või didanosiin (ainult need didanosiiini ravimvormid, mis sisaldavad alumiiniumi või magneesiumi puhveraineid) vähendavad oluliselt levofloksatsiini imendumist. Flurokinoloonide manustamine samaaegselt koos tsinki sisaldavate multivitamiinidega vähendab nende suukaudset imendumist. 2 tundi enne või pärast levofloksatsiini tablettide manustamist soovitatakse mitte võtta preparaate, mis sisaldavad kahe- või kolmevalentseid katioone, nagu näiteks rauasoolad, tsingisoolad või magneesiumi või alumiiniumi sisaldavad antatsiidid või didanosiin (ainult need didanosiiini ravimvormid, mis sisaldavad alumiiniumi või magneesiumi puhveraineid) (vt lõik 4.2). Kaltsiumisooladel on minimaalne toime levofloksatsiini suukaudsele imendumisele.

Sukralfaat

Levofloksatsiini tablettide biosaadavus langeb oluliselt sukralfaadi samaaegse manustamise korral. Kui osutub vajalikuks samaaegne ravi sukralfaadi ja levofloksatsiiniga, on kõige parem manustada sukralfaati 2 tundi pärast levofloksatsiini tableti manustamist (vt lõik 4.2).

Teofülliin, fenbufeen või samalaadsed mittesteroidsed põletikuvastased ained

Kliinilistes uuringutes ei ole leitud farmakokineetilisi koostoimeid levofloksatsiini ja teofülliiini vahel. Kinoloonide ning teofülliiini, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete ning teiste krambiläve alandavate ravimite koosmanustamine võib siiski märkimisväärselt suurendada krambiläve.

Fenbufeeni mõjul suurenes levofloksatsiini kontsentratsioon ligikaudu 13%, võrreldes

kontsentratsiooniga monoteeraapia korral.

Probenetsiid ja tsimetidiin

Probenetsiid ja tsimetidiin mõjutavad statistiliselt oluliselt levofloksatsiini eritumist. Tsimetidiin vähendas levofloksatsiini eritumist neerude kaudu 24% ja probenetsiid 34%. See on tingitud sellest, et mõlemad ravimid on võimelised blokeerima levofloksatsiini eritumist neerutorukestes. Uuringuannuste puhul leitud statistiliselt olulised kineetilised erinevused ei oma tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Ettevaatlik tuleb olla levofloksatsiini manustamisel koos ravimitega, mis mõjutavad tubulaarset sekretsiooni neerudes, nt probenetsiid või tsimetidiin, eriti neerukahjustusega patsientidel.

Muu oluline teave

Kliinilise farmakoloogia uuringutes on tuvastatud, et koosmanustamine järgnevate ravimitega ei mõjutanud levofloksatsiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral: kaltsiumkarbonaat, digoksiin, glibenklamiid, ranitidiin.

Levofloksatsiini toime teistele ravimitele

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini poolväärtusaeg pikenes levofloksatsiiniga koosmanustamisel 33%.

K-vitamiini antagonistid

Levofloksatsiini ja K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin) samaaegselt ravitud patsientidel on täheldatud hüübivusparameetrite (PT/INR) pikenedamist ja/või veritsust, mis võib olla raske. Seetõttu tuleb samaaegsel ravil levofloksatsiini ja K-vitamiini antagonistidega jälgida patsientide hüübivusnäitajaid (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli

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

Muu oluline teave

Farmakokineetilise koostoime uuringus ei mõjutanud levofloksatsiini teofüllüüni (so CYP1A2 substraat) farmakokineetikat, mis viitab sellele, et levofloksatsiini ei ole CYP1A2 inhibiitor.

Muud koostoime vormid

Toit

Kliiniliselt oluline koosmõju toiduga puudub. Seetõttu võib levofloksatsiini 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 toimel, ei tohi levofloksatsiini rasedatel kasutada (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Levofloksatsiini on vastunäidustatud imetavatele naistele. Levofloksatsiini eritumise kohta rinnapiima on andmed ebapiisavad; kuid teised fluorokinoloonid erituvad rinnapiima. Inimuuringu andmete puudumisel ning arvestades kasvava organismi koormustkandvate kõhrede kahjustuse tekkeohtu fluorokinoloonide toimel, 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

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.

- 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.

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
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 ^a Anafülaktoidne šokk ^a (vt lõik 4.4)
Endokriinsüsteemi häired			Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	Hüperglükeemia, eriti diabeediga patsientidel (vt lõik 4.4)	Hüperglükeemia Hüperglükeemiline kooma (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired*	Insomnia	Ärevus Segasusseisund Närvilisus	Psühhootilised reaktsioonid (koos nt hallutsinatsioonidega, paranoiaga) Depressioon Agiteeritus	Psühhootilised häired koos iseendale ohtliku käitumisega, sh suitsiidimõtted või suitsiidikatse (vt lõik 4.4)

			Ebatavalised unenäod	
			Õudusunenäod	
Närvisüsteemi häired*	Peavalu Pearinglus	Unisus Treemor Düsgeusia	Tõmblus (vt lõigud 4.3 ja 4.4) Paresteesia	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)
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 pikenemise riskiteguritega patsientidel), EKG-s QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.9)
Vaskulaarsed häired	<u>Ainult intravenoosse manustamise korral:</u> Flebiit		Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe		Bronhospasm, Allergiline pneumoniit
Seedetrakti häired	Diarröa	Kõhuvalu		Hemorraagiline

	Oksendamine Iiveldus	Düspepsia Flatulents Kõhukinnisus		diarröa, mis väga harvadel juhtudel võib viidata enterokoliidile, sh pseudomembranoosne koliit (vt lõik 4.4) Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Maksa-ensüümide aktiivsuse tõus (ALAT/ASAT, aluseline fosfataas, GGT)	Bilirubiini-sisalduse 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 ^b		Lööve Sügelus Urtikaaria Hüperhidroos	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve (DRESS) (vt lõik 4.4) Fikseerunud ravimilööve	Toksiline epidermaalne 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 Achilleuse kõõlus) Lihasnõrkus, mis võib olla eriti oluline <i>Myasthenia gravis</i> 'ega patsientidel (vt lõik 4.4)	Rabdomüolüüs Kõõluserebend (nt Achilleuse 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*	<u>Ainult intravenoosse manustamise korral:</u>	Asteenia	Pürektsia	Valu (sh selja, rindkere ja käte-jalgade valu)

	Süstekoha reaktsioon (valu, punetus)			
--	--------------------------------------	--	--	--

^a Anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid võivad tekkida isegi pärast esimest annust.

^b Limaskesta-nahareaktsioonid võivad mõnikord tekkida isegi pärast esimest annust.

* 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).

Muud kõrvaltoimed, mida seostatakse fluorokinoloonide manustamisega:

- porfüüria ägenemine porfüüriaga patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

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

Ravi

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 bakteritsiidse antibiootikumina 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 mõõdukalt tundlikust ja mõõdukalt tundlikku resistentsest mikroorganismist, on esitatud alloleva MIK määramistulemuste (mg/l) tabelis.

EUCAST kliinilised MIK murdepunktid levofloksatsiinile (versioon 2.0, 2012-01-01):

Patogeen	Tundlikkus	Resistentsus
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Liigiga mitteseotud murdepunktid ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ Levofloksatsiini murdepunktid seonduvad suureannuselise raviga.

² Võib esineda vähest resistentsust fluorokinoloonile (tsiprofloksatsiini MIK 0,12...0,5 mg/l), kuid puuduvad tõendid selle resistentsuse kliinilise olulisuse kohta *H. influenzae* põhjustatud hingamisteede infektsiooni korral.

³ Tüved, mille MIK on üle tundlikkuse murdepunkti, on väga haruldased või neist ei ole veel teatatud. Iga sellise tüve identifitseerimist ning tundlikkuse määramist tuleb korrata ja kui tulemus leiab kinnitust, tuleb see tüvi saata referentlaborisse. Kuni praegust resistentsuse murdepunkti kinnitatult ületava MIK-ga isoleeritud tüvede kliiniline ravivastus ei ole tõendatud, tuleb need lugeda resistentseteks.

⁴ Murdepunkt kohaldub suukaudsele annusele 500 mg x 1 kuni 500 mg x 2 ja intravenoossele annusele 500 mg x 1 kuni 500 mg x 2.

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, kopsukoesse, nahka (vedelik villides), eesnäärmekoesse ja uriini. Levofloksatsiin tungib halvasti tserebrospinaalvedelikkusse.

Biotransformatsioon

Levofloksatsiin metaboliseerub väga vähesel määral, peamiseks metaboliitideks on desmetüüllevofloksatsiin 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, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse 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. Need toimed võivad olla tingitud topoisomeraas II inhibeerimisest. *In vivo* uuringutes (mikrotuum, kromatiidi vahetus, mitteplaaniäärane DNA süntees, dominantne letaalsustest) genotoksilised toimed puudusid.

Uuringud hiirtel näitasid, et levofloksatsiini fototoksiline toime ilmneb ainult väga suurte annuste korral. Levofloksatsiini puudusid genotoksilised toimed fotomutageensetes uuringutes ja fotokantseroogensetes uuringutes kasvaja areng pidurdus.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüütselluloos
Krospovidoon (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool 4000
Indigokarmiin (E132)
Päikeseloojangukollane FCF (E110)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172) (*ainult 500 mg tablettides*)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PVC/PE/PVDC – Al): 1, 5, 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

250mg: 867415
500mg: 867615

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.10.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2020