

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarivid, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg ofloksatsiini.

INN. *Ofloxacinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ofloksatsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid täiskasvanutel:

- gramnegatiivne luude ja liigeste infektsioon
- gramnegatiivne naha- ja pehmete kudede infektsioon
- kroonilise bronhiidi ägenemine
- pneumoonia
- tuberkuloos
- vaagnapiirkonna infektsioon naistel (kombinatsioonis teiste antibiootikumidega)
- gonorröa
- klamüüdioos
- kuseteede infektsioon

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamine sõltub infektsiooni raskusest.

Soovitav annus normaalse neerufunktsiooniga (kreatiini kliirens >50 ml/min) täiskasvanutel on 200 mg 2 korda ööpäevas, manustatuna 12-tunnise vahega.

Kroonilise bronhiidi ägenemise korral on soovitatav annus 400 mg 1 kord ööpäevas, manustatuna 24-tunnise vahega.

Raske infektsiooni ja ülekaaluliste patsientide puhul tuleb ööpäevast annust suurendada kuni 800 mg-ni.

Komplitseerumata tservikaal- ja uretraalgonorröa korral manustatakse 400 mg ühekordse annusena. Ofloksatsiini ööpäevase annuse kuni 400 mg võib manustada ühe annusena. Sellisel juhul on eelistatum ofloksatsiini manustamine hommikul.

Suuremad kui 400 mg ööpäevased annused tuleb jagada kaheks annuseks ning võtta võrdsete ajavahemike järel.

Tablette tuleb manustada koos piisava koguse vedelikuga. Neid võib võtta tühja kõhuga või koos toiduga. Samaaegset manustamist koos antatsiididega peab vältima (vt lõik 4.5).

Ravi kestus sõltub haiguse kulust. Antibiootikumravi üldiste põhimõtete kohaselt peab manustamist jätkama 48...72 tundi pärast seda, kui patsient muutus afebriilseks või bakteriaalne eradikatsioon on kinnitust leidnud.

Annustamine neerupuudulikkuse korral

Puuduliku neerufunktsiooniga patsientide raviks soovitatakse pärast tavalist algannust alljärgnevaid annuseid:

| Kreatiniini kliirens | Seerumi kreatiniinisaldus | Annustamine |
|--|----------------------------------|------------------------------|
| 50...20 ml/min | 1,5...5 mg/dl (133...442 nmol/l) | 100...200 mg 1 kord ööpäevas |
| <20 ml/min, hemodilüüs- või peritoneaaldialüüsravi saavad patsiendid | >5 mg/dl (>442 nmol/l) | 100 mg 1 kord ööpäevas |

Neerufunktsiooni olulise languse korral ning dialüüsipatsientidel peab jälgima ofloksatsiini kontsentratsiooni seerumis.

Kui kreatiniini kliirensit ei saa mõõta, võib seda hinnata seerumi kreatiniinisalduse põhjal, kasutades järgnevat Cockroft'i valemite täiskasvanute kohta:

Mehed

$$\text{Kreatiniini kliirens (ml/min)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times (140 - \text{vanus aastates})}{72 \times \text{kreatiniin seerumis (mg/dl)}}$$

või

$$\text{Kreatiniini kliirens (ml/min)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times (140 - \text{vanus aastates})}{0,814 \times \text{kreatiniin seerumis } (\mu\text{mol/l})}$$

Naised

$$\text{Kreatiniini kliirens (ml/min)} = \underline{0,85 \times \text{ülaloleva valemiga arvatud väärtus}}$$

Annustamine maksapuudulikkuse korral

Raskekujulise maksapuudulikkuse korral (nt tsirroos koos astsiidiga) on ravimi eritumine häiritud, mistõttu ei ole soovitatav ületada ööpäevast annust 400 mg.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole üldjuhul annuse muutmine vajalik. Eakate patsientide neerutalitlusele peab pöörama erilist tähelepanu ning annust vastavalt vajadusele kohandama (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ofloksatsiini, teiste fluorokinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Epilepsia.

Varasem kõõluste kahjustus seoses fluorokinoloonide manustamisega.

Loomkatsetes ei ole välistatud kasvuplaadi kõhre kahjustuse oht, mistõttu ei tohi ofloksatsiini manustada

- kasvueas lastele ja noorukitele,
- rasedatele,
- imetavatele emadele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Metitsilliin-resistentne *S. aureus* (MRSA) on suure tõenäosusega resistentne ka fluorokindoloonidele, 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).

E. coli – kõige sagedamini kuseteede infektsioone põhjustava bakteri – resistentsus varieerub Euroopa Liidus. Ravimit määravad arstid peavad arvestama *E. coli* fluorokinoloon-resistentsuse kohalikkust 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 limaskestast reaktsiooni tekkides peavad nad enne ravi jätkamist pöörduma otsekohe arsti poole.

Pärast fluorokinoloonide esimest manustamist 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.

Tendiniit

Kinoloonide manustamisega harva kaasnev tendiniit võib üksikjuhtudel põhjustada kõõlusrebendeid, ennekõike Achilleuse kõõluse puhul. Tendiniit ja kõõlusrebend, mõnikord mõlemapoolne, võivad tekkida 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist ning neist on teatatud ka mitu kuud pärast ravi lõpetamist. Tendiniidi ja kõõlusrebendi risk on suurem patsientidel vanuses üle 60 aasta ning kortikosteroididega ravitavatel patsientidel. Eakatel patsientidel peab ravimi annust kohandama vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Seetõttu peab neid patsiente hoolikalt jälgima, kui neile määratakse ravi ofloksatsiiniga. Patsiendid peavad teavitama arsti, kui neil tekivad tendiniidi sümptomid. Tendiniidi kahtluse korral tuleb ravi ofloksatsiiniga koheselt lõpetada ning kahjustatud kõõlust peab asjakohaselt ravima (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel peab ofloksatsiini annust kohandama, sest ofloksatsiin eritub põhiliselt neerude kaudu (vt lõik 4.2).

Psühhootiliste häiretega patsiendid

Fluorokinoloone saavatel patsientidel on teatatud psühhootilistest reaktsioonidest. Mõnel juhul on need üle läinud suitsidaalseteks mõteteks või ennastohustavaks 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, kelle on anamneesis psühhootilised häired või kellel on psühhiaatriline haigus.

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsiendid

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel peab ofloksatsiini kasutama ettevaatusega, sest võib tekkida maksakahjustus. Fluorokinoloonidega seoses on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis võivad viia maksakahjustuseni (sh surmajuhtumid).

Patsiente peab informeerima, et kui tekivad maksahaiguse nähud või sümptomid, nt anoreksia, ikterus, tumedat värvi uriin, nahasügelus 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 verehübivus aeglustuda (hübivuse 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.

Fotosensitisatsiooni ennetamine

Ofloksatsiiniga seoses on teatatud fotosensitisatsioonist (vt lõik 4.8). Fotosensitisatsiooni vältimiseks on soovitatav, et patsiendid väldiksid asjatut tugeva päiksevalguse 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.

QT-intervalli pikenemine

Väga harva on teatatud QT-intervalli pikenemise juhtudest fluorokinoloonidega ravitavatel inimestel.

Fluorokinoloone, sh ofloksatsiini, tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on teadaolevaid QT-intervalli pikenemise riskifaktoreid, nt:

- eakad ja naised võivad olla tundlikumad ravimite QTc-intervalli pikendavale toimele, mistõttu nende patsiendipopulatsioonide ravimisel fluorokinoloonide, k.a ofloksatsiiniga, peab olema ettevaatlik;
- korrigeerimata elektrolüütide tasakaal (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia);
- kaasasündinud pika QT sündroom;
- südamehaigused (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia);
- kaasuvad ravimid, millel on teadaolev QT-intervalli pikendav toime (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid).

(Vt lõigud 4.2; 4.5; 4.8 ja 4.9).

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 suhkruisaldust (vt lõik 4.8).

Perifeerne neuropaatia

Fluorokinoloone, sh ofloksatsiini, saavatel patsientidel on raporteeritud sensoorset või sensomotoorset perifeerset neuropaatiat, mis võib olla kiire algusega. Neuropaatia sümptomite ilmnemisel tuleb ravi ofloksatsiiniga katkestada. See vähendab võimalikku riski pöördumatu kahjustuse tekkeks (vt lõik 4.8).

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsiendid

Latentse või diagnoositud glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidel on soodumus hemolüütiliste reaktsioonide tekkeks, kui neid ravitakse kinoloonidega. Kui selliseid patsiente peab ravima ofloksatsiiniga, peab neid monitoorima võimaliku hemolüüsi suhtes.

Nägemishäired

Kui tekib nägemiskahjustus või mistahes toime silmadele, peab otsekohe konsulteerima oftalmoloogiga (vt lõigud 4.7 ja 4.8).

Mõju laboratoorsetele uuringutele

Ofloksatsiiniga ravitavatel patsientidel võib opiaatide määramine uriinist anda valepositiivse tulemuse. Opiaatide 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)

Kaasündinud häiretega patsiendid

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antatsiidid, sukralfaad, metalli katioonid

Alumiiniumi (sh sukralfaad) ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavad antatsiidid, alumiiniumfosfaat, tsink ja raud vähendavad ofloksatsiini imendumist. Ofloksatsiini ja antatsiidide peab manustama ligikaudu 2-tunnise vahega.

Teofülliin, fenbufeen ja samalaadsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Kliinilistes uuringutes ei ole leitud farmakokineetilist koostoimet ofloksatsiini ja teofülliooni vahel. Kinoloonide samaaegne manustamine teofülliooni, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või teiste ravimitega, mis alandavad krambiläve, võib põhjustada märkimisväärset krambiläve tõusu.

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..

Ravimid, mis teadaolevalt pikendava QT-intervalli

Ofloksatsiini, nagu ka teisi fluorokinoloone, peab kasutama ettevaatlikult patsientidel, kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on teadaolev QT-intervalli pikendav toime (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid; vt lõik 4.4).

K-vitamiini antagonistid

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

Glibenklamiid

Ofloksatsiin võib põhjustada samaaegselt manustatava glibenklamiidi kontsentratsiooni vähest suurenemist seerumis, mistõttu soovitatakse glibenklamiidi ja ofloksatsiiniga samaaegselt ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Väheste inimandmete põhjal ei ole fluorokinoloonide manustamine raseduse esimesel trimestril seotud oluliste vääringute 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. Artropaatia ja teiste tõsiste toksiliste toimete tõttu imikule, tuleb rinnaga toitmine ravi ajaks ofloksatsiiniga lõpetada (vt lõik 4.3)

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned kõrvaltoimed (nt pööritusunne, vertigo, uimasus, nägemishäired) võivad halvendada patsiendi kontsentreerumis- ja reaktsioonivõimet ja osutada ohtlikeks situatsioonides, kus nende võimete rakendamine on eriti tähtis (nt auto juhtimine või masinate käsitsemine).

4.8 Kõrvaltoimed

Allolev informatsioon kõrvaltoimete kohta pärineb kliinilistest uuringutest ja ulatuslikust turustamisjärgsest kasutamiskogemusest.

| Organsüsteemi klass | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10000 kuni <1/1000) | Väga harv (< 1/10000) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)* |
|----------------------------------|---|--|--|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | seeninfektsioon, resistentsete mikroobide teke | | | |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | | aneemia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, eosinofiilia, trombotsütopeenia | agranulotsütoos, luuüdi pärssimine |

| Organsüsteemi klass | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10000 kuni <1/1000) | Väga harv (< 1/10000) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)* |
|--------------------------------|---|---|---|--|
| Immuunsüsteemi häired | | anafülaktiline reaktsioon*, anafülaktoidne reaktsioon*, angioödeem* | anafülaktiline šokk*, anafülaktoidne šokk* | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | anoreksia | | hüperglükeemia diabeetikutel, kes võtavad suukaudseid suhkurtõve ravimeid (vt lõik 4.4), hüperglükeemia, hüperglükeemiline kooma |
| Psühhiaatrilised häired | agiteeritus, unehäired, unetus | psühhootilised häired (nt hallutsinatsioonid), ärevus, segasus, painajalikud unenäod, depressioon | | psühhootilised häired ning depressioon koos ennastohustava käitumisega (sh suitsidaalsed mõtted ja -katsed (vt lõik 4.4) |
| Närvisüsteemi häired | pööritustunne, peavalu | unisus, paresteesia, düsgeusia, parosmia | sensoorne perifeerne neuropaatia * sensomotoorne perifeerne neuropaatia* krambid*, ekstrapüramidaalsümptomid või muud lihaskoordinatsiooni häired | treemor, düskineesia, maitsetundetus, minestamine |
| Silma kahjustused | silmade ärritus | nägemishäired | | |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | vertigo | | tinnitus, kurtus | kuulmiskahjustus |

| Organsüsteemi klass | Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) | Väga harv ($< 1/10000$) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)* |
|---|--|---|---|--|
| Südame häired | | tahhükardia | | ventrikulaarne arütmia, <i>Torsades de pointes</i> (teatatud enamjaolt patsientidel, kellel on QT-intervalli pikendamise ohutegurid), QT-intervalli pikendamine EKG-s (vt lõigud 4.4; 4.9) |
| Vaskulaarsed häired | | hüpotensioon | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired | köha, nasofarüingiit | düspnoe, bronhospasm | | allergiline pneumoniit, raskekujuline düspnoe |
| Seedetrakti häired | kõhuvalu, diarröa, iiveldus, oksendamine | eneterokoliit, mõnikord hemorraagiline | pseudomembranoosne koliit* | düspepsia, flatulents, kõhukinnisus, pankreatiit |
| Maksa ja sapiteede häired | | ensüümide (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT ja/või alkaalne fosfataas) aktiivsuse ja/või bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis | kolestaatiline ikterus | hepatiit, mis võib olla raskekujuline * |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | sügelus, lööve | urtikaaria, kuumahood, rohke higistamine, pustulaarne lööve | multiformne erüteem, toksiline epidermolüüs, fotosensitisatsioon *, püsiv nahalööve, vaskulaarne purpura, vaskuliit, mis erandjuhtudel võib viia nahanekroosini | Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, nahalööve, stomatiit |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | | tendiniit | artralgia, müalgia, kõõlusrebendid (nt Achilleuse kõõluse rebend), mis võib ilmuda 48 tunni jooksul manustamise algusest ja olla bilateraalne | rabdomüolüüs ja/või müopaatia, lihasnõrkus, lihasvenitus, lihasrebend, ligamendi rebend, artriit |

| Organsüsteemi klass | Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) | Väga harv ($< 1/10000$) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)* |
|---|--|---|---------------------------|---|
| Neerude ja kuseteede häired | | kreatiniini tõus seerumis | äge neerupuudulikkus | äge interstitsiaalne nefriit |
| Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired | | | | porfüüria ägenemine |

* turuletulekujärgne

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

Turuletulekujärgselt on täheldatud toimeid kesknärvisüsteemile, k.a segasust, krambihooget, hallutsinatsioone ja treemorit.

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline. QT-intervalli pikenemise ohu tõttu peab jälgima EKG-d. mao limaskesta kaitseks võib manustada antatsiide. Osa ofloksatsiinist saab eemaldada hemodialüüsiga. Peritoneaaldialüüs ei ole efektiivne. Spetsiifiline vastumürk puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; 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*, metitsilliin-resistentsed stafülokokid, *Nocardia*.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tühja kõhu korral imendub suu kaudu manustatud ofloksatsiin kiiresti ja peaaegu 100%. Pärast 200 mg ühekordset manustamist suu kaudu saavutatakse 1 tunni jooksul maksimaalne kontsentratsioon seerumis 2,5...3 µg/ml. Eliminatsioon seerumist on lineaarne poolväärtusajaga 6...7 tundi. Ilmne distributsiooniruumala on 120 liitrit. Korduvmanustamisel kontsentratsioon seerumis oluliselt ei suurene (faktor ligikaudu 1,5 korda). Seondumine plasmavalkudega on 25%. Biotransformatsioon on vähem kui 5%. 80...90% ofloksatsiini eritub neerude kaudu muutumatult. Kaks peamist metaboliiti uriinis on N-desmetüül-ofloksatsiin ja ofloksatsiin N-oksiid. Ofloksatsiini on leitud sapist glükuroniidina. Parenteraalselt manustatud ofloksatsiini farmakokineetika on väga sarnane suukaudsele manustamisele järgnevaga. Eakatele patsientidele suu kaudu ühekordselt manustatud 200 mg järgselt oli seerumi poolväärtusaeg pikenenud, kuid maksimaalne kontsentratsioon sama. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on seerumi poolväärtusaeg pikenenud ja reaalne kliirens vähenenud proportsionaalselt kreatiini kliirensiga.

Farmakokineetika tervetel täiskasvanutel ja riskigrupi patsientidel on alljärgnev:

| | Terved | Kahjustatud neerufunktsiooniga patsiendid | Eakad |
|----------------------------|--------------------|---|--------------|
| Annus | 200 mg | 200 mg | 200 mg |
| Imendumine | | | |
| Biosaadavus | 100 | | |
| T _{max} | 0,8...1,0 | 1,0...2,0 | 2,0 |
| C _{max} | 2,6 | 2,0...3,5 | 3,6 |
| T _{1/2} | 5,7...7,0 | CICR seotud | 13,3 |
| Jaotumine | | | |
| Seondumine plasmavalkudega | albumiiniga 25% | | |
| Metabolism | | | |
| Maks | 5 | | |
| Neerud | | | |
| Muud koed (%) | | | |
| Metaboliidid | | | |
| M1 | 3,5% | N-desmetüül-ofloksatsiin ofloksatsiin N-oksiid | |
| M2 | | | |
| M3 | | | |
| Bioloogilised vedelikud | | | |
| Uriin | Muutumatul kujul | Konjugeeritud glükuroniidid | |
| Sapp | | | |
| Muud | | | |
| Eritumine | | | |
| Uriin | 85...90 | | |
| Fekaalne | 5 | | |

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 ilmnis diarröa kahel loomal kuuest, kes hiljem surid.

Ofloksatsiini manustamisel koertele 200 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas tekkisid muutused soolkonnas ning ilmnis 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 ilmnenu kõhremutusi. Seitsme kuu vanustel koertel tekkisid degeneratiivsed kõhrekahjustused ööpäevases annuses 50 mg/kg ja 200 mg/kg kehakaalu kohta, 3...4 kuu vanustel koertel ilmnisid 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 organkahjustuseta.

Ahvid talusid ofloksatsiini suukaudselt manustatuna annuses 90 mg/kg kehakaalu kohta 90 päeva jooksul ning 40 mg/kg kehakaalu kohta ühe aasta jooksul, üksikjuhtudel ilmnenu 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 teratogeenne toime. Mitmetes in vitro ja in vivo testides geeni- ja kromosoomimutatsioonide esilekutsumiseks on saadud negatiivne tulemus.

Pikaajalisi eksperimentaalseid kartsinogeensusuuringuid loomadel ei ole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
hüdrosüpropüültselluloos,
karmelloos,
magneesiumstearaat,

Tableti kate:

hüpromelloos,
makrogool 8000,
talk,
titaandioksiid (E171).

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

Tabletid PVC alumiiniumblisterpakendis, 3, 10 või 100 tabletti pakendis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

070794

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

21.12.1994/29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014