

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 bakteriaalne sinusiit,
- kroonilise bronhiidi ägenemised,
- olmetekkene pneumoonia,
- naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid.

Ravimit tohib kasutada ülalnimetatud infektsioonide korral ainult siis, kui nende infektsioonide esmaseks raviks ei saa kasutada tavapäraselt soovitatavaid antibakteriaalseid ravimeid.

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

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

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 paranes 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 bronhiidi äge bakteriaalne ägenemine	500 mg üks kord ööpäevas	7...10 päeva
Olmetekkene pneumoonia	500 mg üks või kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
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
Katku tekitajate inhaleerimine	500 mg üks kord ööpäevas	8 nädalat

Eripopulatsioonid

Kahjustatud neerufunktsioon (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 pikenemine“).

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 didanosiooni (*aimult need didanosiooni 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 abianete suhtes;
- epilepsiaga patsiendid;
- varasem kõõluskahjustus seoses fluorokinoloonide manustamisega;
- lapsed ja kasvueas noorukid;
- rasedus;
- imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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.

Katkutekitajate 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 katku ravi kohta.

Tendiniit ja kõõluserebend

Harva võib tekkida tendiniit. Enamasti on haaratud Achilleuse kõõlus ning võib tekkida kõõluserebend. Tendiniit ja kõõluserebend, mõnikord mõlemapoolne, võib tekkida 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist levofloksatsiiniga ja seda on täheldatud mitme kuu möödumisel ravi lõpetamisest. Tendiniidi ja kõõluserebendi oht on suurem patsientidel vanuses üle 60 aasta, kui ööpäevane annus on 1000 mg ja kortikosteroididega ravitavatel patsientidel. Eakatel patsientidel tuleb annust kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Selliseid patsiente tuleb ravi ajal levofloksatsiiniga hoolikalt jälgida. Kõik patsiendid peaksid konsulteerima oma arstiga tendiniidi sümptomite tekkimisel. Tendiniidi kahtluse korral tuleb ravi levofloksatsiiniga koheselt katkestada ning kahjustatud kõõlust asjakohaselt ravida (nt immobiliseerimine) (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Clostridium difficile 'st põhjustatud haigus

Ravi ajal levofloksatsiiniga või pärast seda (sh mitu nädalat pärast ravi lõpetamist) tekkinud kõhulahtisuse põhjustajaks, eriti kui see on raskekujuline, 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

Kinolooneid võivad alandada krambiläve ja krampe esile kutsuda. Levofloksatsiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle anamneesis on epilepsia (vt lõik 4.3), ning sarnaselt teistele kinolooneidele tuleb seda äärmise ettevaatlikkusega manustada krambivalmidusega patsientidele või kaasuva ravi korral ravimitega, 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, võivad ravi ajal antibakteriaalsete ainete, nt kinolooneidega, 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.

Raskekujulised villilised reaktsioonid

Levofloksatsiiniga on täheldatud raskekujulise villilise nahareaktsiooni juhte nagu Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermise nekrolüüs (vt lõik 4.8). Naha ja/või limaskestade reaktsioonide tekkimisel peavad patsiendid otsekohe arstiga ühendust võtma, enne kui jätkavad ravi.

Düsglükeemia

Sarnaselt teiste kinolooneidega on täheldatud vereglükoosi kõikumisi, k.a hüpoglükeemia ja hüperglükeemia, tavaliselt diabeediga patsientidel, kes saavad samaaegset ravi suukaudsete suhkurtõve ravimitega (nt glübenklamiid) 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 protrombiiniaja (PT/INR) võimaliku pikenemise ja/või veritsusohu tõttu jälgima protrombiini aega (vt lõik 4.5).

Psühhootilised reaktsioonid

Kinolooneidega, 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 tuleb selles populatsioonis fluorokinolone, sh levofloksatsiin, ettevaatusega kasutada (vt lõigud 4.2 Eakad, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Perifeerne neuropaatia

Fluorokinoloonidega, sh levofloksatsiiniga ravitavatel patsientidel on täheldatud sensoorset ja sensomotoorset perifeerset neuropaatiat, mis võib tekkida kiiresti (vt lõik 4.8). Neuropaatia sümptomite ilmnemisel tuleb ravi levofloksatsiiniga katkestada, et vähendada pöördumatu kahjustuse tekkeohtu.

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

Fluorokinoloonid, sh levofloksatsiin, 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 fluorokinoloonide 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.

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 manustamine samaaegselt koos tsinki sisaldavate multivitamiinidega vähendab nende suukaudset imendumist. 2 tundi enne või pärast Tavanic' u 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 didanosiooni*

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

Tavanic on vastunäidustatud imetavatele naistele. Levofloksatsiini eritumise kohta rinnapiima on andmed ebapiisavad; teised fluorokinoloonid siiski erituvad rinnapiima. Inimuuringu andmete puudumisel ning arvestades kasvava organismi koormustkandvate kõhrede kahjustuse tekke ohtu 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.

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.

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 ^a Anafülaktoidne šokk ^a (vt lõik 4.4)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	Hüperglükeemia, eriti diabeediga patsientidel (vt lõik 4.4)	Hüperglükeemia, Hüperglükeemiline kooma (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired	Insomnia	Ärevus Segasusseisund	Psühhootilised reaktsioonid (koos	Psühhootilised häired koos

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)
		Närvilisus	hallutsinatsioonidega, paranoiaga) Depressioon Agiteeritus Ebatavalised unenäod Õudusunenäod	iseendale ohtliku käitumisega sh suitsiidimõtted või suitsiidikatse (vt lõik 4.4)
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus	Unisus Tremor 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 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

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)
Seedetrakti häired	Diarröa Oksendamine Iiveldus	Kõhuvalu Düspepsia Flatulents Kõhukinnisus		Hemorraagiline diarröa, mis väga harvadel juhtudel võib viidata enterokoliidile, sh pseudo-membranoosne koliit (vt lõik 4.4) Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse tõus (ALAT/ASAT, aluseline fosfataas, GGT)	Bilirubiini-sisalduse tõus veres		Ikterus ja raskekujuline maksakahjustus, sh fataalsed ägeda maksapuudulikkuse juhud, peamiselt kaasuva raskekujulise haigusega patsientidel (vt lõik 4.4) Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused ^b		Lööve Sügelus Urtikaaria Hüperhidroos		Toksiline epidermise nekrolüüs Stevensi-Johnsoni sündroom Multiformne erüteem Valgustundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.4) Leukotsütoklastiline vaskuliit Stomatiit
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia Müalgia	Kõõluste kahjustused (vt lõigud 4.3 ja 4.4) sh tendiniit (nt Achilles'e kõõlus) Lihasnõrkus, mis võib olla eriti oluline <i>Myasthenia gravis</i> 'ga patsientidel (vt lõik 4.4)	Rabdomüolüüs Kõõluserebend (nt Achilles'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	Pürektsia	Valu (sh selja, rindkere ja käte-jalgade valu)

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

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

Muud kõrvaltoimed, mida seostatakse fluorokinoloonide manustamisega:

- porfüüria ägenemine porfüüriaga patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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, tõmbused, 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: 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.

Farmakokineetika ja farmakodünaamika suhe

Levofloksatsiini bakteriitsidse toime tugevus sõltub maksimaalse seerumkontsentratsiooni (C_{max}) või kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suhtest minimaalsest 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 klasside antibakteriaalsete ravimite vahel.

Murdepunktid

EUCAST soovitatud levofloksatsiini MIK murdepunktid, mis eristavad tundlikku mikroorganismi mõõdukalt tundlikust ja mõõdukalt tundlikku resistentsest mikroorganismist, on esitatud allolevas 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
Mitte-liigilised murdepunktid ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ Levofloksatsiini murdepunktid seonduvad suureannuselise raviga.

² Võib esineda vähest resistentsust fluorokinolonile (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 päevas.

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), eesnäärmeekoesse ja uriini. Levofloksatsiin tungib halvasti tserebrospinaalvedelikkusse.

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 stereookeemiliselt 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 kreatiini 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 fotokantseroogeensetes uuringutes kasvaja areng pidurdus.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tavanic 250 mg õhukese polümeerikattega tabletis sisalduvate abiainetega kaal on 315 mg:
Tavanic 500 mg õhukese polümeerikattega tabletis sisalduvate abiainetega 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 Kõlblikkusaeg

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, 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 Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

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

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013