

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tavanic, 5 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

50 ml infusioonilahust sisaldab 250 mg levofloksatsiini levofloksatsiinhemihüdraadina.
100 ml infusioonilahust sisaldab 500 mg levofloksatsiini levofloksatsiinhemihüdraadina.

INN. *Levofloxacinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

50 ml infusioonilahust sisaldab 7,9 mmol (181 mg) naatriumi.
100 ml infusioonilahust sisaldab 15,8 mmol (363 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge, rohekas-kollane isotooniline lahus, mille pH on 4,3...5,3 ja osmolaarsus 282...322 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- 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,
- Siberi katku tekitajate sissehingamine: kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi (vt lõik 4.4).

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tavanic infusioonilahust manustatakse aeglase intravenoosse infusioonina üks või kaks korda ööpäevas. Ravimi annus sõltub infektsioonitüübist ja raskusastmest ning eeldatava infektsioonitekitaja tundlikkusest. Pärast algset intravenooset manustamist, võib ravi Tavanic'uga jätkata suu kaudu õhukese polümeerikattega tablettidega, vastavuses nende ravimi omaduse kokkuvõttega, kui seda

peetakse konkreetse patsiendi jaoks kohaseks. 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 ¹ (sõltuvalt raskusastmest) |
|---|---|---|
| Olmetekkene pneumoonia | 500 mg üks või kaks korda ööpäevas | 7...14 päeva |
| Püelonefriit | 500 mg üks kord ööpäevas | 7...10 päeva |
| Kusetee tüsistunud infektsioonid | 500 mg üks kord ööpäevas | 7...14 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 |

¹ Ravi kestuse hulka arvatakse veenisisesest ja suukaudsest ravist. Veenisiseselt ravilt suukaudsele ravile ülemineku aeg sõltub kliinilisest seisundist, tavaliselt on see 2...4 päeva.

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 infusioonilahus on ette nähtud ainult aeglaseks intravenoosseks infusiooniks; seda manustatakse üks või kaks korda ööpäevas. Tavanic infusioonilahuse infusiooniaeg peab 250 mg manustamisel olema vähemalt 30 minutit ja 500 mg puhul 60 minutit (vt lõik 4.4).

Sobimatus vt lõik 6.2 ja sobimatus teiste infusioonilahustega vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Levofloksatsiini infusioonilahust ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus levofloksatsiini, teiste kinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetega 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).

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

Katketekitajate 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.

Infusiooniaeg

Tuleb järgida Tavanic infusioonilahuse soovituslikku infusiooniaega, mis 250 mg manustamisel on vähemalt 30 minutit ja 500 mg puhul vähemalt 60 minutit. Ofloksatsiini kohta on teada, et infusiooni ajal võib tekkida tahhükardia ja ajutine vererõhu langus. Harva võib väljendunud vererõhu languse tõttu tekkida tsirkulaarne kollaps. Kui levofloksatsiini (ofloksatsiini L-isomeer) infusioonilahuse manustamise ajal tekib märgatav vererõhu langus, tuleb infusioon kohe katkestada.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 7,8 mmol naatriumi 50 ml lahuse kohta ja 15,8 mmol (363 mg) 100 ml lahuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

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. 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 pärsvivad ravimid on selles kliinilises olukorras vastunäidustatud.

Krambivalmidusega patsiendid

Kinoloonid võivad alandada krambiläve ja krampe esile kutsuda. Levofloksatsiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle anamneesis on epilepsia (vt lõik 4.3), ning sarnaselt teistele kinoloonidele tuleb seda äärmise ettevaatlikkusega manustada krambivalmidusega patsientidele või kaasuva ravi korral 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 kinoloonidega tekkida hemolüütilised reaktsioonid. Nende patsientide ravimisel levofloksatsiiniga peab regulaarselt kontrollima hemolüüsi võimalikku teket.

Neerukahjustusega patsiendid

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

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 limaskesta reaktsioonide tekkimisel peavad patsiendid otsekohe arstiga ühendust võtma, enne kui jätkavad ravi.

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 põhjendamatud 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

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

Fluorokinoloonide, 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

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, pärsvad 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 sõeluringu 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

Teofülliin, fenbufeen või samalaadsed mittesteroidsed põletikuvastased ained

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

mõjul suurenes levofloksatsiini kontsentratsioon ligikaudu 13%, võrreldes kontsentratsiooniga monoterapia 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.

Tavanic'u toime teistele ravimitele

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini poolväärtusaeg pikenes levofloksatsiiniga koosmanustamisel 33%.

K-vitamiini antagonistid

Levofloksatsiini ja K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin) ravitud patsientidel on täheldatud hüübivuse aeglustumist (PT/INR) ja/või veritsust, mis mõnikord võib olla raskekujuline. 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 fluorokinoloonide, 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.

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

Levofloksatsiini 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 Närvilisus | Psühhootilised reaktsioonid (koos hallutsinatsioonidega, paranoiaga) Depressioon Agiteeritus Ebatavalised unenäod Õudusunenäod | Psühhootilised häired koos 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 |

| 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) |
|--|--|---|--|---|
| | | | | 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 | Flebiit | | Hüpotensioon | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Düspnoe | | Bronhospasm Allergiline pneumoniit |
| Seedetrakti häired | Diarröa Oksendamine Iiveldus | Kõhuvalu Düspepsia Flatulents Kõhukinnisus | | Hemorraagiline diarröa, mis väga harvadel juhtudel võib viidata enterokoliidile, sh 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 |

| 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) |
|---|--------------------------------------|--|---|--|
| | | | | 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 Achilleus'e kõõlus) Lihasnõrkus, mis võib olla eriti oluline <i>Myasthenia gravis</i> 'ga patsientidel (vt lõik 4.4) | Rabdomüolüüs Kõõluserebend (nt Achilleus'e kõõlus) (vt lõigud 4.3 ja 4.4) Sidemerebend Lihasurebend Artriit |
| Neerude ja kuseteede häired | | Kreatiniini-sisalduse tõus veres | Äge neerupuudulikkus (nt tingituna interstitsiaalsest nefriidist) | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioon (valu, punetus) | Asteenia | Püreksia | Valu (sh selja, rindkere ja käte-jalgade valu) |

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

^b Limaskestas-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 infusioonilahuse üleannustamise olulisemate ilmingutena eeldada kesknärvisüsteemi sümptomeid, nagu segasus, pearinglus, teadvusehäired ja krampid, QT-intervalli pikenemine.

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

Üleannustamise korral on ravi sümptomaatiline. Tuleb jälgida QT-intervalli võimalikku pikenemist EKG-s. 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 bakteritsiidse antibiootikumina mõjutab levofloksatsiin DNA–DNA-güraasi kompleksi ning IV topoisomeraasi.

Farmakokineetika ja farmakodünaamika suhe

Levofloksatsiini bakteritsiidse 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 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 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, kopsukoosse, nahka (vedelik villides), eesnäärmekoosse ja uriini. Levofloksatsiin tungib halvasti tserebrospinaalvedelikku.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

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

Lineaarsus

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

Eripopulatsioonid

Neerupuudulikkusega patsiendid

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

Farmakokineetika neerupuudulikkuse korral pärast ühekordset suukaudset annust 500 mg

| | | | | |
|-----------|----------|------|---------|---------|
| Cl_{cr} | [ml/min] | < 20 | 20...49 | 50...80 |
| Cl_R | [ml/min] | 13 | 26 | 57 |
| $t_{1/2}$ | [t] | 35 | 27 | 9 |

Eakad patsiendid

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

Soolised erinevused

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Levofloksatsiin ei põhjustanud geenmutatsioone bakteritel ja imetajate rakkudel, kuid põhjustas kromosoomimutatsioone *in vitro* Hiina hamstri kopsu rakkudes, sisalduses 100 mikrogrammi/ml metaboolse aktivatsiooni puudumisel. *In vivo* uuringutes (mikrotuum, kromatiidi vahetus, mitteplaaniäärane DNA süntees, dominantne letaalsustest) genotoksilised toimed puudusid. Uuringud hiirtel nii suukaudse kui intravenoosse levofloksatsiini manustamise järgselt näitasid, et fototoksiline toime ilmneb ainult väga suurte annuste korral. Levofloksatsiinil puudusid genotoksilised toimed fotomutageensetes uuringutes ja fotokantseroogensetes uuringutes kasvaja areng pidurdus.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
soolhape (pH kohandamiseks)
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada hepariini ega leeliseliste lahustega (nt naatriumbikarbonaat). Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast kummikorgi augustamist: kohene kasutamine (vt lõik 6.6).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel välispakendis valguse eest kaitstult.
Enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult läbipaistvat, osakestevaba lahust.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist 50 ml pudel ääristava alumiiniumkattega kloorbutüülkummist korgi ja ärarebitava polüpropüleenkaanega. Üks pudel sisaldab 50 ml infusioonilahust. Pakendis on 1 või 5 pudelit.

I tüüpi klaasist 100 ml pudel ääristava alumiiniumkattega kloorbutüülkummist korgi ja ärarebitava polüpropüleenkaanega. Üks pudel sisaldab 100 ml infusioonilahust. Pakendis on 1, 5 või 20 pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Tavanic infusioonilahus tuleb ära kasutada kohe (3 tunni jooksul) pärast kummikorgi augustamist, et vältida bakteriaalset saastumist. Infusiooni ajal ei ole valguse eest kaitsmine vajalik.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult läbipaistvat, rohekas-kollast, praktiliselt osakestevaba lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Segamine teiste infusioonilahustega

Tavanic infusioonilahust võib koos manustada järgnevate infusioonilahustega:

- 0,9 % naatriumkloriidi lahus
- 5 % glükoosilahus
- 2,5 % glükoos Ringer'i lahuses
- kombineeritud parenteraalse toitmise lahused (aminohapped, süsivesikud, elektrolüüdid).

Sobimatus vt lõik 6.2.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

424003

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