

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**Flexid 500 mg filmsko obložene tablete**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 512,46 mg levofloksacin hemihidrata, kar ustreza 500 mg levofloksacina.

Pomožne snovi: laktoza monohidrat.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 26,540 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so svetlo oranžno-rožnato obarvane, osmerokotne, bikonveksne in filmsko obložene z zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih z blagimi do zmerno hudimi okužbami je zdravilo Flexid indicirano za zdravljenje naslednjih okužb, kadar jih povzročijo za levofloksacin občutljivi mikroorganizmi:

- akutno vnetje sinusov
- akutno poslabšanje kroničnega vnetja bronhijev
- pljučnica, dobljena v domačem okolju
- zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom
- kronični bakterijski prostatitis
- okužbe kože in mehkih tkiv

Pri predpisovanju levofloksacina je treba upoštevati državna in/ali lokalna navodila glede ustrezne rabe fluorokinolonov.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Flexid se daje enkrat ali dvakrat dnevno. Odmerek je odvisen od vrste in izraženosti okužbe ter občutljivosti domnevnega povzročitelja obolenja.

## Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od indikacije in se spreminja skladno s potekom bolezni. Kot velja za protimikrobno zdravljenje na splošno, je treba zdravljenje z zdravilom Flexid nadaljevati še najmanj 48 do 72 ur po tem, ko bolnik nima več povečane telesne temperature oziroma po pridobitvi dokaza, da je povzročitelj obolenja uničen.

## Način uporabe

Flexid tablete je treba pogoltniti cele (brez drobljenja in žvečenja) in z dovolj veliko količino tekočine. Če je potrebno, je za prilagoditev odmerka tablete mogoče vzdolž zareze prelomiti.

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Zdravilo Flexid je treba vzeti najmanj dve uri pred ali po dajanju železovih soli, antacidov in sukralfata, ker se lahko drugače zmanjša absorpcija (glejte poglavje 4.5).

Kar zadeva odmerjanje levofloksacina, je mogoče dati naslednja priporočila:

**Preglednica 1: Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic** (očistek kreatinina > 50 ml/min (0,83 ml/s))

| Indikacija   | Dnevni odmerek (glede na resnost okužbe)                  | Trajanje zdravljenja |
|--|---|----------------------|
| Akutni sinusitis                                   | 500 mg enkrat dnevno                                      | 10-14 dni            |
| Akutni izbruh kroničnega bronhitisa                | 250-500 mg enkrat dnevno                                  | 7-10 dni             |
| Pliučnica, dobljena v domačem okolju               | 500 mg enkrat ali dvakrat dnevno                          | 7-14 dni             |
| Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom | 250 mg enkrat dnevno                                      | 7-10 dni             |
| Kronični bakterijski prostatitis (vnetje prostate) | 500 mg enkrat dnevno                                      | 28 dni               |
| Okužbe kože in mehkih tkiv                         | 250 mg enkrat dnevno ali 500 mg enkrat ali dvakrat dnevno | 7-14 dni             |

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi.

**Preglednica 2: Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic** (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min (0,83 ml/s))

| Očistek kreatinina                | Odmerjanje                   |                              |                              |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                   | 250 mg/24 ur                 | 500 mg/24 ur                 | 500 mg/12 ur                 |
|                                   | Prvi odmerek 250 mg          | Prvi odmerek 500 mg          | Prvi odmerek 500 mg          |
| 50 - 20 ml/min (0,83 – 0,33 ml/s) | <i>Nato:</i><br>125 mg/24 ur | <i>Nato:</i><br>250 mg/24 ur | <i>Nato:</i><br>250 mg/12 ur |
| 19 - 10 ml/min (0,32 – 0,17 ml/s) | <i>Nato:</i><br>125 mg/48 ur | <i>Nato:</i><br>125 mg/24 ur | <i>Nato:</i><br>125 mg/12 ur |

|  |         |                              |                              |                              |
|--|---------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| < 10 ml/min<br>(< 0,17 ml/s)<br>(vključno<br>hemodializo<br>CAPD)* | s<br>in | <i>Nato:</i><br>125 mg/48 ur | <i>Nato:</i><br>125 mg/24 ur | <i>Nato:</i><br>125 mg/24 ur |
|--|---------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|

\* Po hemodializi ali neprekinjeni ambulantni peritonealni dializi (CAPD) ni potrebno dati dodatnih odmerkov.

### **Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter**

Prilagajanje odmerkov ni potrebno, ker se levofloksacin v jetih ne presnavlja v znatnejšem obsegu, izloča pa se pretežno preko ledvic.

### **Odmerjanje pri starejših bolnikih**

Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno, razen v primerih, ki so povezani s spremembami v delovanju ledvic.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Flexid tablete so kontraindicirane tudi pri:

- bolnikih, ki so preobčutljivi za katerikoli drugi kinolon,
- bolnikih z epilepsijo,
- bolnikih, ki so v preteklosti imeli težave s tetivami zaradi jemanja fluorokinolonov,
- otrocih in mladostnikih v obdobju rasti,
- ženskah med nosečnostjo,
- ženskah med dojenjem.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Za zdravljenje najhujših primerov pnevmokokne pljučnice levofloksacin morebiti ni najustreznejše zdravilo.

Pri bolnišničnih okužbah, ki jih povzročča *P. aeruginosa*, bi utegnilo biti potrebno kombinirano zdravljenje.

### Vnetje tetiv in pretrganje tetiv

Vnetje tetiv, do katerega v redkih primerih pride med zdravljenjem s kinoloni, lahko včasih privede do pretrganja tetive, še posebno Ahilove tetive. Tveganje, da pride do vnetja tetiv in njihovega pretrganja je večje pri starejših in pri bolnikih, ki uporabljajo kortikosteroide. Zato je treba te bolnike skrbno spremljati, kadar se jim predpiše levofloksacin.

Če obstaja sum, da je prišlo do vnetja tetiv (bolnike je treba opozoriti na simptome), je treba zdravljenje z levofloksacinom takoj prenehati in začeti z ustreznim zdravljenjem prizadete tetive (na primer imobilizacija).

### Obolenje, povezano z bakterijo Clostridium difficile

Driska med zdravljenjem z levofloksacinom ali po njem, še posebno če je huda, dolgotrajna in/ali krvava, je lahko znak obolenja, povezanega z bakterijo Clostridium difficile, njena najhujša oblika pa je psevdomembranozni kolitis. Če obstaja sum, da gre za psevdomembranozni kolitis, je treba zdravljenje z levofloksacinom takoj prenehati, bolnike pa je treba nemudoma začeti zdraviti (na primer s peroralno danim vankomicinom).

Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so pri takih stanjih kontraindicirana.

### Bolniki, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom

Flexid tablete so kontraindicirane pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli epilepsijo. Tako kot velja za vse kinolone pa jih je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom, npr. pri bolnikih z obstoječimi lezijami osrednjega živčevja ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s fenbufenom in njemu podobnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) ali pri zdravljenju z zdravili, ki zmanjšujejo prag za nastanek možganskih krčev, kot je na primer teofilin (glejte poglavje 4.5).

### Bolniki s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza

Bolniki s pritajenim ali dejanskim pomanjkanjem aktivnosti encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza so lahko nagnjeni k hemolitičnim reakcijam, kadar jemljejo kinolonska protimikrobna zdravila. Levofloksacin je treba pri tej skupini bolnikov uporabljati previdno.

### Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Ker se levofloksacin izloča predvsem preko ledvic, je treba odmerek levofloksacina pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic prilagoditi.

### Preprečevanje preobčutljivosti za svetlobo

Čeprav se preobčutljivost za svetlobo med zdravljenjem z levofloksacinom pojavi zelo redko, pa je priporočljivo, da se bolniki močni sončni svetlobi ne izpostavljajo po nepotrebnem. Bolnikom je treba tudi svetovati, da se ne izpostavljajo umetnemu UV-žarčenju (na primer svetilki, ki seva sončne žarke, solarij), da bi tako preprečili nastanek preobčutljivosti za svetlobo.

### Bolniki, ki jemljejo zaviralce vitamina K

Zaradi povečanih vrednosti parametrov strjevanja krvi (PČ/INR) in/ali krvavitev pri bolnikih, ki jemljejo levofloksacin skupaj z zaviralci vitamina K (na primer varfarinom), je treba, kadar se ta zdravila dajejo sočasno, spremljati parametre strjevanja krvi (glejte poglavje 4.5).

### Srčni bolniki

Fluorokinolone, vključno z levofloksacinom, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje QT intervala, kot na primer:

- prirojen sindrom dolgega QT intervala
  - sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval (npr. antiaritmiki razreda IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki)
  - nekorigirano ravnovesje elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija)
  - starejši bolniki
  - obolenja srca (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija)
- (glejte poglavja 4.2, 4.5, 4.8 in 4.9).

### Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Železove soli, antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij

Resorpcija levofloksacina je znatno zmanjšana, kadar se skupaj z levofloksacinom dajejo železove soli ali antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij. Priporočljivo je, da dve uri pred ali po jemanju zdravila Flexid bolniki ne jemljejo pripravkov, ki vsebujejo dvovalentne ali trivalentne katione, kot so železove soli ali antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij.

Niso ugotovili nobenih medsebojnih delovanj s kalcijevim karbonatom.

### Sukralfat

Biološka uporabnost zdravila Flexid je znatno zmanjšana ob sočasnem dajanju sukralfata. Kadar morajo bolniki jemati tako sukralfat kot levofloksacin, je najbolj koristno, da vzamejo sukralfat dve uri po tem, ko so vzeli zdravilo Flexid.

### Teofilin, fenbufen in podobna nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

V klinični raziskavi niso ugotovili nikakršnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja s teofilinom. Vendarle pa lahko pride do poudarjenega zmanjšanja praga za nastanek možganskih krčev, kadar se kinoloni dajejo skupaj s teofilinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) ali drugimi sredstvi, ki zmanjšujejo prag za nastanek krčev.

Koncentracije levofloksacina so bile v prisotnosti fenbufena približno 13 % večje, kot kadar se je dajal samostojno.

### Probenecid in cimetidin

Probenecid in cimetidin sta statistično pomembno vplivala na izločanje levofloksacina. Ledvični očistek levofloksacina se je po dajanju cimetidina zmanjšal za 24 %, po dajanju probenecida pa za 34 %. To je posledica tega, da obe zdravili lahko zavreta sekrecijo levofloksacina v ledvičnih tubulih. Vendarle pa je malo verjetno, da bi v kliničnih raziskavah pri preizkušanih odmerkih ugotovljene statistično pomembne razlike v kinetiki imele kliničen pomen.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi levofloksacina skupaj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sekrecijo v ledvičnih tubulih; taki zdravili sta probenecid in cimetidin, še posebno pri zdravljenju bolnikov z okvarami ledvic.

### Ciklosporin

Razpolovni čas izločanja ciklosporina se poveča za 33 %, kadar se daje skupaj z levofloksacinom.

### Zaviralci delovanja vitamina K

Poročali so o povečanih vrednostih parametrov strjevanja krvi (PČ/INR) in/ali krvavitvah - ki so lahko hude - pri bolnikih, ki so jemali levofloksacin skupaj z zaviralci vitamina K (na primer z varfarinom). Zato je treba pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce vitamina K, spremljati parametre strjevanja krvi.

### Zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval

Levofloksacin je tako kot druge fluorokinolone treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval (npr. antiaritmiki razreda IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki) (glejte poglavje 4.4).

### Hrana

Ni nobenih klinično pomembnih medsebojnih delovanj s hrano. Zdravilo Flexid se zato lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Drugi pomembni podatki

Opravili so klinično-farmakološke raziskave, da bi ugotovili morebitne farmakokinetične interakcije med levofloksacinom in običajno uporabljanimi zdravili. Sočasno dajanje kalcijevega karbonata, glibenklamida, ranitidina, digoksina in varfarina na farmakokinetiko levofloksacina ni vplivalo v klinično pomembnem obsegu.

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Raziskave o vplivu na razmnoževanje pri živalih niso nakazale nobenih posebnih razlogov za zaskrbljenost. Vendar pa se ob odsotnosti podatkov pri ljudeh in zaradi ugotovitev v raziskavah, da pri uporabi fluorokinolonov obstaja tveganje za poškodbe hrustanca, ki nosi težo pri rastočih organizmih, levofloksacina pri nosečnicah ne sme uporabljati.

### Dojenje

Ob odsotnosti podatkov pri ljudeh in zaradi ugotovitev v raziskavah, da pri uporabi fluorokinolonov obstaja tveganje za poškodbe hrustanca, ki nosi težo pri rastočih organizmih, se levofloksacina pri doječih materah ne sme uporabljati.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem jemanja zdravila, pri čemer je treba upoštevati pomembnost jemanja zdravila za mater.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Neželeni učinki (na primer vrtoglavica ali omotica, zaspanost, motnje vida) lahko neugodno vplivajo na bolnikovo sposobnost, da se osredotoči in reagira, zato lahko predstavljajo tveganje v situacijah, v katerih so te sposobnosti še posebej pomembne (kot je vožnja motornega vozila ali upravljanje s stroji).

## 4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni podatki temeljijo na podatkih, dobljenih v kliničnih raziskavah, v katere je bilo vključenih več kot 5000 bolnikov, in na obširnih izkušnjah z zdravilom v obdobju trženja. Uporabljene so bile naslednje ocene za pogostnost pojavljanja:

|               |  |
|---------------|--|
| Zelo pogosti: | $\geq 1/10$                                  |
| Pogosti:      | $\geq 1/100$ do $< 1/10$                     |
| Občasni:      | $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$                  |
| Redki:        | $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$               |
| Zelo redki:   | $< 1/10.000$                                 |
| Neznana:      | ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov |

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

|             |                                    |
|-------------|------------------------------------|
| Občasni:    | eozinofilija, levkopenija          |
| Redki:      | nevtropenija, trombocitopenija     |
| Zelo redki: | agranulocitoza                     |
| Neznana:    | hemolitična anemija, pancitopenija |

### Bolezni imunskega sistema

|             |   |
|-------------|---|
| Občasni:    | srbenje, izpuščaji  |
| Redki:      | koprivnica, bronhospazem/dispneja   |
| Zelo redki: | angioedem, hipotenzija, anafilaktoidni šok, preobčutljivost za svetlobo   |
| Neznana:    | hudi mehurjasti izpuščaji, kot je Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) in multiformni eritem |

Reakcije na sluznicah in koži, anafilaktične/anafilaktoidne reakcije se lahko včasih pojavijo že po prvem odmerku.

### Bolezni prebavil ter presnovne in prehranske motnje

|             |  |
|-------------|--|
| Pogosti:    | navzea, driska   |
| Občasni:    | anoreksija, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija   |
| Redki:      | krvava driska, ki je v zelo redkih primerih znak za enterokolitis, vključno s psevdomembranoznim kolitisom |
| Zelo redki: | hipoglikemija, še posebno pri bolnikih s sladkorno boleznijo   |

### Bolezni živčevja

|             |  |
|-------------|--|
| Občasni:    | glavobol, vrtoglavica/omotica, zaspanost, nespečnost   |
| Redki:      | parestezija, tremor, anksioznost, agitiranost, depresija, psihotične reakcije, zmedenost, krči |
| Zelo redki: | hipestezija, motnje vida, motnje sluha, motnje okusa in voha, halucinacije                     |

### Srčno-žilne bolezni

|             |  |
|-------------|--|
| Redki:      | tahikardija, hipotenzija   |
| Zelo redki: | šok (podoben anafilaktičnemu)  |
| Neznana:    | ventrikularna aritmija in torsades de pointes (o katerih so poročali predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje QT), podaljšanje QT intervala na elektrokardiogramu-EKG (glejte poglavji 4.4 in 4.9). |

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

|             |  |
|-------------|--|
| Pogosti:    | povišanje koncentracije jetrnih encimov (na primer ALAT/AST) |
| Občasni:    | povišanje koncentracije bilirubina                           |
| Zelo redki: | jetrne reakcije, kot je hepatitis                            |

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

|             |  |
|-------------|--|
| Redki:      | bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, težave s tetivami vključujoč tendinitis (na primer Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4)   |
| Zelo redki: | pretrganje tetive (na primer Ahilove tetive). Ta neželeni učinek se pojavi v 48 urah po začetku zdravljenja in je lahko obojestranski (glejte poglavje 4.4); oslabelost mišic, ki je lahko še posebej pomembna pri bolnikih z miastenijo gravis. |
| Neznana:    | rabdmioliza  |

### Bolezni sečil

|             |   |
|-------------|---|
| Občasni:    | povišanje koncentracije serumskega kreatinina                       |
| Zelo redki: | akutna odpoved ledvic (na primer zaradi intersticijskega nefritisa) |

### Splošne težave

|             |   |
|-------------|---|
| Občasni:    | astenija, čezmerna rast glivic, razrast drugih odpornih mikroorganizmov |
| Zelo redki: | alergijski pnevmonitis, povišana telesna temperatura                    |

## **Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili v povezavi z jemanjem fluorokinolonov vključujejo:**

- ekstrapiramidne simptome in druge motnje pri koordinaciji mišic
- preobčutljivostni vaskulitis
- napade porfirije pri bolnikih s porfirijo.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Glede na rezultate raziskav toksičnosti pri živalih ali raziskav klinične farmakologije ob uporabi odmerkov, ki so veliko večji od zdravilnih, so najpomembnejši simptomi, ki jih lahko pričakujemo po akutnem prevelikem odmerjanju levofloksacina, simptomi povezani z osrednjim živčnim sistemom, ki se kažejo kot zmedenost, omotica, motnje zavesti in napadi epileptičnih krčev, podaljšanje QT intervala kot tudi reakcije prebavil, kakršni sta navzea in razjede na sluznicah.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti podaljšanja QT intervala je treba uvesti elektrokardiografski nadzor (spremljanje EKG). Za zaščito želodčne sluznice je treba uporabiti antacide. Hemodializa, vključno s peritonealno dializo in CAPD, ni učinkovita pri odstranjevanju levofloksacina iz telesa. Specifičen antidot ne obstaja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: kinolonske protimikrobne učinkovine, fluorokinoloni  
Oznaka ATC: J01MA12

Levofloksacin je sintetična protibakterijska snov iz skupine fluorokinolonov. Levofloksacin je S-enantiomera racemične zdravilne učinkovine ofloksacin.

Način delovanja

Kot fluorokinolonsko protibakterijsko sredstvo levofloksacin deluje na kompleks DNK-DNK-girazo in na topoizomerazo IV.

Mejne vrednosti

Državni odbor za klinične laboratorijske standarde v ZDA (NCCLS - US National Committee on Clinical Laboratory Standards) priporoča naslednje predhodne mejne vrednosti minimalnih zaviralnih koncentracij (MIC) pri levofloksacinu za ločevanje občutljivih od srednje občutljivih mikroorganizmov in srednje občutljivih mikroorganizmov od odpornih.

Občutljivi  $\leq 2$  mg/l

Odporni  $\geq 8$  mg/l

### **Protibakterijski spekter**

Pogostnost pojavljanja odpornosti je za posamezne patogene lahko na različnih zemljepisnih področjih različna, spreminja pa se tudi s časom, tako da so dobrodošli lokalni podatki glede odpornosti, še posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb. Zato v



nadaljevanju navedeni podatki predstavljajo le približne smernice glede tega, ali so mikroorganizmi občutljivi za levofloksacin ali ne. Predstavljeni so samo mikroorganizmi, ki so pomembni za določene indikacije.

## OBČUTLJIVI MIKROORGANIZMI

### Gram-pozitivni aerobi

|  |
|--|
| <i>Enterococcus faecalis</i> *                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> * meti-S              |
| <i>Staphylococcus coagulase negative</i><br>meti-S |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>                |
| Streptococci, skupini C in G                       |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * peni-I/S/R       |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> *                    |

\* Klinična učinkovitost je bila dokazana v kliničnih raziskavah

### Gram-negativni aerobi

|  |
|--|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> *         |
| <i>Citrobacter freundii</i> *            |
| <i>Eikenella corrodens</i>               |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>            |
| <i>Enterobacter agglomerans</i>          |
| <i>Enterobacter cloacae</i> *            |
| <i>Escherichia coli</i> *                |
| <i>Haemophilus influenzae</i> * ampi-S/R |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> *      |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> *           |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> * β+/β-     |
| <i>Morganella morganii</i> *             |
| <i>Pasteurella multocida</i>             |
| <i>Proteus mirabilis</i> *               |
| <i>Proteus vulgaris</i>                  |
| <i>Providencia rettgeri</i>              |
| <i>Providencia stuartii</i>              |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *          |
| <i>Serratia marcescens</i> *             |

\* Klinična učinkovitost je bila dokazana v kliničnih raziskavah

### Anaerobi

|                                |
|--------------------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i>    |
| <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Peptostreptococcus</i>      |

### “Drugi”

|                                 |
|---------------------------------|
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> *   |
| <i>Chlamydia psittaci</i>       |
| <i>Legionella pneumophila</i> * |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>    |

|                               |
|-------------------------------|
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>  |
| <i>Mycoplasma hominis</i>     |

\* Klinična učinkovitost je bila dokazana v kliničnih raziskavah

## SREDNJE OBČUTLJIVI MIKROORGANIZMI

Gram-negativni aerobi

|                             |
|-----------------------------|
| <i>Burkholderia cepacia</i> |
|-----------------------------|

Anaerobi

|                                    |
|------------------------------------|
| <i>Bacteroides ovatus</i>          |
| <i>Bacteroides thetaiotamicron</i> |
| <i>Bacteroides vulgatus</i>        |
| <i>Chlostridium difficile</i>      |

## ODPORNOSTI MIKROORGANIZMI

Gram-pozitivni aerobi

|   |
|---|
| <i>Staphylococcus aureus</i> meti-R                       |
| <i>Staphylococcus coagulase</i><br><i>negative</i> meti-R |

Drugi podatki:

Najpomembnejši mehanizem za razvoj odpornosti gre na račun mutacije gir-A. *In vitro* so ugotovili navzkrižno odpornost med levofloksacinom in drugimi fluorokinoloni.

Pridobljena odpornost na levofloksacin je bila dokumentirana leta 1997:

- *S. pneumoniae*: Francija  $\leq 1$  %
- *H. influenzae*: redko.

Zaradi mehanizma delovanja običajno ni nobene navzkrižne odpornosti med levofloksacinom in drugimi protibakterijskimi sredstvi.

Pri bolnišničnih okužbah s *Pseudomonas aeruginosa* je potrebno kombinirano zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Peroralno uporabljeni levofloksacin se hitro in skoraj popolnoma absorbira, pri čemer so največje koncentracije v plazmi dosežene v eni uri. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Farmakokinetika levofloksacina je v območju od 50 do 600 mg linearna. Hrana le malo vpliva na absorpcijo levofloksacina.

### Porazdelitev

Približno 30 do 40 % levofloksacina je vezanega na beljakovine v serumu. Pri dajanju 500 mg levofloksacina več dni zapored so ugotovili zanemarljivo kopičenje. Zmerno, vendar predvidljivo kopičenje levofloksacina so ugotovili po dajanju 500 mg odmerkov dvakrat dnevno. Stanje dinamičnega ravnotežja je doseženo v treh dneh.

### Prodiranje v tkiva in telesne tekočine

#### *Prodiranje v sluznico bronhijev in epiteljsko tekočino (ELF)*

Najvišji koncentraciji levofloksacina v sluznici bronhijev in epiteljski tekočini po peroralno danem 500 mg odmerku sta znašali 8,3 mikrogramov/g oziroma 10,8 mikrogramov/ml, doseženi pa sta bili eno uro po dajanju.

#### *Prodiranje v pljučno tkivo*

Najvišje koncentracije levofloksacina v pljučnem tkivu po peroralno danem 500 mg odmerku so znašale približno 11,3 mikrogramov/g, dosežene pa so bile štiri do šest ur po dajanju. Koncentracije v pljučih so presegale koncentracije v plazmi.

#### *Prodiranje v tekočino mehurjev*

Najvišje koncentracije levofloksacina, ki so v tekočini mehurjev znašale približno 4,0 in 6,7 mikrogramov/ml, so bile dosežene dve do štiri ure po dajanju po tridnevnem zdravljenju s 500 mg enkrat oziroma dvakrat dnevno.

#### *Prodiranje v cerebrospinalno tekočino*

Levofloksacin slabo prodira v cerebrospinalno tekočino.

#### *Prodiranje v tkivo prostate*

Po tridnevnem zdravljenju s peroralnim odmerkom 500 mg levofloksacina enkrat na dan je bila povprečna koncentracija v tkivu prostate po 2 urah 8,7 mikrogramov /g, po 6 urah 8,2 mikrogramov /g in po 24 urah 2,0 mikrogramov /g; povprečno razmerje koncentracije prostata/plazma pa je bilo 1,84.

#### *Koncentracija v seču*

Povprečna koncentracija v seču 8 do 12 ur po peroralnem dajanju enega 150 mg, 300 mg ali 500 mg odmerka levofloksacina znašajo 44 mg/l, oziroma 91 mg/l, oziroma 200 mg/l.

### Presnova

Levofloksacin se v zelo majhnem obsegu presnovi v dezmetil-levofloksacin in levofloksacin-N-oksidi. Ta dva presnovka predstavljata manj kot 5 % s sečem izločenega odmerka.

Levofloksacin je stereokemično obstojen in pri njem ne prihaja do kiralnega obrata.

### Izločanje

Po peroralnem in intravenskem dajanju se levofloksacin iz plazme izloča sorazmerno počasi ( $t_{1/2}$ : 6-8 ur). Izloča se predvsem preko ledvic (> 85 % danega odmerka).

Nobenih pomembnejših razlik niso ugotovili med farmakokinetiko levofloksacina po intravenskem in peroralnem dajanju, kar nakazuje, da sta peroralna in intravenska uporaba medsebojno zamenljivi.

### Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zmanjšano delovanje ledvic vpliva na farmakokinetiko levofloksacina. Ob zmanjšanem delovanju ledvic se izločanje in odstranjevanje levofloksacina preko ledvic zmanjša, obenem pa se poveča razpolovni čas izločanja, kot je prikazano v naslednji preglednici:

|                           |      |         |         |
|---------------------------|------|---------|---------|
| Cl <sub>cr</sub> [ml/min] | < 20 | 20 - 40 | 50 – 80 |
| Cl <sub>R</sub> [ml/min]  | 13   | 26      | 57      |

|               |    |    |   |
|---------------|----|----|---|
| $t_{1/2}$ [h] | 35 | 27 | 9 |
|---------------|----|----|---|

### Starejši bolniki

Ni nobenih pomembnih razlik pri kinetiki levofloksacina med mladimi in starejšimi osebami, z izjemo tistih, ki so povezane z motnjami v delovanju ledvic.

### Razlike med spoloma

Ločena analiza pri bolnikih moškega in ženskega spola je pokazala majhne do nepomembne razlike v farmakokinetiki levofloksacina. Ni dokazov, da bi bile te razlike med spoloma klinično pomembne.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Akutna toksičnost

Vrednosti srednjega smrtnega odmerka (LD50), ki so jih ugotovili pri miših in podganah po peroralnem dajanju levofloksacina, so se gibale v območju od 1500 do 2000 mg/kg.

Peroralno dajanje 500 mg levofloksacina opicam je povzročilo le malo učinkov, z izjemo bruhanja.

### Toksičnost po večkratnem dajanju

Enomesečne in šestmesečne raziskave so opravili pri podganah in opicah.

Podganam so en mesec dajali odmerke 50, 200 in 800 mg/kg/dan in šest mesecev odmerke 20, 80 in 320 mg/kg/dan, opicam pa so en mesec dajali odmerke 10, 30 in 100 mg/kg/dan in šest mesecev odmerke 10, 25 in 62,5 mg/kg/dan. Znaki odgovora na dajanje levofloksacina so bili pri podganah malo izraziti; šibke učinke so ugotovili predvsem po dajanju odmerka 200 mg/kg/dan, ki so se v večji meri kazali kot zmanjšanje uživanja hrane in manjše spremembe v hematoloških in biokemijskih parametrih. V teh raziskavah so ugotovili, da so ravni, pri katerih ni bilo nobenih neželenih učinkov (NOEL), znašale 200 mg/kg/dan pri enomesečnem dajanju oziroma 20 mg/kg/dan pri šestmesečnem dajanju.

Toksičnost po peroralnem dajanju opicam je bila zelo majhna, po dajanju 100 mg/kg/dan pa so pri nekaterih živalih ugotovili zmanjšanje telesne teže, pa tudi slinjenje, drisko in zmanjšano vrednost pH seča. V šest mesecev trajajoči raziskavi niso ugotovili nikakršne toksičnosti. Zaključili so, da so ravni, pri katerih ni bilo nobenih neželenih učinkov (NOEL), znašale 30 mg/kg/dan pri enomesečnem dajanju oziroma 62,5 mg/kg/dan pri šestmesečnem dajanju.

Ravni, pri katerih ni bilo nobenih neželenih učinkov (NOEL), so pri šestmesečnem dajanju znašale 20 mg/kg/dan pri podganah oziroma 62,5 mg/kg/dan pri opicah.

### Reprodukcijska toksičnost

Peroralni odmerki do 360 mg levofloksacina/kg/dan oziroma intravenski odmerki do 100 mg levofloksacina/kg/dan pri podganah niso povzročili zmanjšanja plodnosti ali sposobnosti razmnoževanja. Levofloksacin v peroralno danih odmerkih do 810 mg/kg/dan oziroma intravensko danih odmerkih do 160 mg/kg/dan pri podganah ni deloval teratogeno. Nobenih teratogenih učinkov niso ugotovili pri kuncih, ki so jim dajali levofloksacin peroralno v odmerkih do 50 mg/kg/dan oziroma intravensko v odmerkih do 25 mg/kg/dan. Levofloksacin ni vplival na plodnost in njegov edini vpliv na plode je bilo upočasnjeno zorenje zaradi toksičnih učinkov pri samicah - materah.

### Genotoksičnost

Levofloksacin ni povzročil mutacije genov pri bakterijah ali v celicah sesalcev, je pa v koncentracijah  $\geq 100$  mikrogramov/ml *in vitro* v odsotnosti metabolične aktivacije povzročil kromosomske aberacije pri pljučnih celicah kitajskih hrčkov. *In vivo* preizkusi (mikronukleus, izmenjava sestrskih kromatid, nenačrtovana sinteza DNK, dominantni smrtni preizkus) niso pokazali genotoksičnega potenciala.

### Fototoksičnost

V raziskavah pri miših se je tako po peroralnem kot po intravenskem dajanju pokazalo, da levofloksacin v zelo velikih odmerkih deluje fototoksično. V preizkusu fotomutagenosti pri levofloksacinu niso ugotovili nobenih znakov genotoksičnega potenciala, je pa ta zavrl razvoj tumorja v preizkusu fotokancerogenosti.

### Kancerogeni potencial

V dve leti trajajoči raziskavi pri podganah, ki so skupaj s hrano prejemale 0, 10, 30 in 100 mg levofloksacina/kg/dan, niso ugotovili nobenih znakov kancerogenega potenciala.

### Neugodni vplivi na sklepe

Tako kot drugi fluorokinoloni je tudi levofloksacin pri podganah in psih vplival na sklepni hrustanec (pojav mehurjev in votlin). Ti znaki so bili izrazitejši pri mladih živalih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro:

laktoza monohidrat  
povidon  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
smukec  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
premreženi natrijev karmelozat  
glicerildibehenat.

#### Obloga:

Hipromeloza  
hidroksiopropilceluloza  
makrogol 6000  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
smukec.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (PVC/TE/PVDC/Al), škatla z 1 filmsko obloženo tableto (1x1),  
pretisni omot (PVC/TE/PVDC/Al), škatla s 5 filmsko obloženimi tabletami (1x5),  
pretisni omot (PVC/TE/PVDC/Al), škatla s 7 filmsko obloženimi tabletami (1x7),  
pretisni omot (PVC/TE/PVDC/Al), škatla z 10 filmsko obloženimi tabletami (1x10),  
dva pretisna omota (PVC/TE/PVDC/Al), škatla z 20 filmsko obloženimi tabletami (2x10),  
trije pretisni omoti (PVC/TE/PVDC/Al), škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami (3x10),  
pet pretisnih omotov (PVC/TE/PVDC/Al), škatla s 50 filmsko obloženimi tabletami (5x10),  
dvajset pretisnih omotov (PVC/TE/PVDC/Al), škatla z 200 filmsko obloženimi tabletami (20x10),  
petdeset pretisnih omotov (PVC/TE/PVDC/Al), škatla s 500 filmsko obloženimi tabletami (50x10).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Zareza na tableti olajšuje prilagajanje odmerkov pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Kemofarmacija d.d., Ljubljana, Cesta na Brdo 100, Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-524/08, škatla z 1 filmsko obloženo tableto  
5363-I-525/08, škatla s 5 filmsko obloženimi tabletami  
5363-I-526/08, škatla s 7 filmsko obloženimi tabletami  
5363-I-527/08, škatla z 10 filmsko obloženimi tabletami  
5363-I-528/08, škatla z 20 filmsko obloženimi tabletami  
5363-I-529/08, škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami  
5363-I-530/08, škatla s 50 filmsko obloženimi tabletami  
5363-I-531/08, škatla z 200 filmsko obloženimi tabletami  
5363-I-532/08, škatla s 500 filmsko obloženimi tabletami

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

19.03.2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13.9.2011