

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Levoxa 250 mg filmsko obložene tablete

Levoxa 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta zdravila Levoxa 250 mg vsebuje 250 mg levofloksacina, kar ustreza 256,23 mg levofloksacin hemihidrata.

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

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena 250 mg filmsko obložena tableta vsebuje 3,84 mg laktoze monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena 500 mg filmsko obložena tableta vsebuje 7,68 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Levoxa 250 mg filmsko obložene tablete

Rožnate bikonveksne tablete, z razdelino zarezo na eni strani in z oznako "L" na drugi strani, dolge približno 13 mm in široke približno 6 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Levoxa 500 mg filmsko obložene tablete

Rožnate bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo na eni strani in z oznako "L" na drugi strani, dolge približno 16 mm in široke približno 8 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levoxa je pri odraslih indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- Akutnega bakterijskega sinuzitisa
- Akutnega poslabšanja kroničnega bakterijskega bronhitisa
- Pljučnice, dobljene v domačem okolju
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv

Za zgoraj omenjene okužbe se lahko zdravilo Levoxa uporablja le, kadar ni primerna uporaba protibakterijskih zdravil, ki se pogosto uporabljajo za začetno zdravljenje teh okužb.

- Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom (glejte poglavje 4.4)
- Kronični bakterijski prostatitis
- Nezapleteni cistitis (glejte poglavje 4.4)
- Inhalacijski antraks: profilaksa po izpostavljenosti in kurativno zdravljenje (glejte poglavje 4.4)

Zdravilo Levoxa se lahko uporabi tudi za dokončanje ciklusa zdravljenja pri bolnikih, ki se jim stanje izboljša med uvodnim zdravljenjem z intravenskim levofloksacinom.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levoxa se uporablja enkrat ali dvakrat na dan. Odmerjanje je odvisno od vrste in izrazitosti okužbe in od dovzetnosti domnevnega povzročitelja.

Zdravilo Levoxa se lahko uporabi tudi za dokončanje ciklusa zdravljenja pri bolnikih, ki se jim stanje izboljša med uvodnim zdravljenjem z intravenskim levofloksacinom; ker sta parenteralna in peroralna oblika bioekvivalentni, je mogoče uporabiti enak odmerek.

### Odmerjanje

Za odmerjanje zdravila Levoxa veljajo naslednja priporočila:

Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (*očistek kreatinina > 50 ml/min*)

<b>Indikacija</b>	<b>Dnevno odmerjanje</b> (glede na izrazitost okužbe)	<b>Trajanje zdravljenja</b> (glede na izrazitost okužbe)
Akutni bakterijski sinuzitis	500 mg enkrat na dan	10–14 dni
Akutna bakterijska poslabšanja kroničnega bronhitisa	500 mg enkrat na dan	7–10 dni
Pljučnica, dobljena v domačem okolju	500 mg enkrat ali dvakrat na dan	7–14 dni
Pielonefritis	500 mg enkrat na dan	7–10 dni
Zapletene okužbe sečil	500 mg enkrat na dan	7–14 dni
Nezapleten cistitis	250 mg enkrat na dan	3 dni
Kronični bakterijski prostatitis	500 mg enkrat na dan	28 dni
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg enkrat ali dvakrat na dan	7–14 dni
Inhalacijski antraks	500 mg enkrat na dan	8 tednov

### Posebne skupine bolnikov

*Okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min)*

	<b>Odmerna shema</b>		
	<b>250 mg / 24 h</b>	<b>500 mg / 24 h</b>	<b>500 mg / 12 h</b>
<b>Očistek kreatinina</b>	<i>prvi odmerek: 250 mg</i>	<i>prvi odmerek: 500 mg</i>	<i>prvi odmerek: 500 mg</i>
50–20 ml/min	<i>potem: 125 mg/24 h</i>	<i>potem: 250 mg/24 h</i>	<i>potem: 250 mg/12 h</i>
19–10 ml/min	<i>potem: 125 mg/48 h</i>	<i>potem: 125 mg/24 h</i>	<i>potem: 125 mg/12 h</i>
< 10 ml/min (vključno s hemodializo in CAPD) <sup>1</sup>	<i>potem: 125 mg/48 h</i>	<i>potem: 125 mg/24 h</i>	<i>potem: 125 mg/24 h</i>

<sup>1</sup> Po hemodializi ali nepretrgani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) niso potrebni dodatni odmerki.

### *Okvarjeno delovanje jeter*

Prilagajanje odmerkov ni potrebno, ker se levofloksacin v jetrih ne presnavlja v večji meri in se v glavnem izloči skozi ledvice.

### *Starejša populacija*

Starejšim odmerka ni treba prilagoditi, razen kolikor je potrebno glede na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4 "Tenditis in pretrganje tetive" in "Podaljšanje interval QT").

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Levoxa je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih, ki še rastejo (glejte poglavje 4.3).

### Način uporabe

Tablete Levoxa je treba zaužiti nezdobljene in z dovolj tekočine. Za prilagoditev odmerka jih je mogoče prelomiti po razdelilni črti. Bolniki lahko tablete vzamejo med jedjo ali med obroki. Tablete Levoxa morajo vzeti vsaj dve uri pred tem ali po tem, ko vzamejo soli železa, soli cinka, antacide z magnezijem ali aluminijem, didanozin (*samo tiste oblike didanozina, ki vsebujejo puferske sestavine z aluminijem ali magnezijem*) in sukralfat; obstaja možnost za manjšo absorpcijo (glejte poglavje 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Levofloksacin tablete se ne smejo uporabljati:

- pri bolnikih, preobčutljivih na levofloksacin ali druge kinolone ali za katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z epilepsijo,
- pri bolnikih z anamnezo težav s tetivami, povezanimi z uporabo fluorokinolonov,
- pri otrocih in mladostnikih, ki še rastejo,
- med nosečnostjo,
- pri doječih ženskah.

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

Proti meticilinu odporni *S. aureus* je zelo verjetno odporen tudi na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom. Zato levofloksacina ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje okužb, katerih znani ali domnevni povzročitelj je MRSA, razen če laboratorijski izvidi potrdijo občutljivost organizma za levofloksacin (in če uporaba običajno priporočenih protibakterijskih zdravil za zdravljenje okužb z MRSA ni primerna).

Levofloksacin se lahko uporablja za zdravljenje akutnega bakterijskega sinuzitisa in akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa, če sta ti okužbi ustrezno diagnosticirani.

Odpornost *E. coli* (najpogostejšega patogena, vpletenega v okužbe sečil) proti fluorokinolonom se po Evropski uniji razlikuje. Zdravniki naj upoštevajo lokalno prevalenco odpornosti *E. coli* na fluorokinolone.

Inhalacijski antraks: Uporaba pri ljudeh temelji na podatkih o občutljivosti *Bacillus anthracis in vitro* ter na eksperimentalnih podatkih na živalih, skupaj z maloštevilnimi podatki pri človeku. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne strokovno usklajene dokumente o zdravljenju antraksa.

### *Tendinitis in pretrganje tetive*

Redko se lahko pojavi tendinitis. Najpogosteje prizadene Ahilovo tetivo in lahko povzroči pretrganje tetive. Tendinitis in pretrganje tetive (včasih obojestransko) se lahko pojavita v 48 urah po začetku zdravljenja z levofloksacinom ter sta bila opisana še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in pretrganje tetive je večje pri bolnikih, starejših od 60 let, bolnikih, ki prejemajo dnevne odmerke 1000 mg in bolnikih, ki uporabljajo kortikosteroide. Starejšim bolnikom je treba dnevni odmerek prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2). Če takšni bolniki dobijo levofloksacin, jih je treba natančno kontrolirati. Vsi bolniki, ki se jim pojavijo simptomi tendinitisa, se morajo posvetovati z zdravnikom. Če obstaja sum na tendinitis, je treba takoj prenehati z uporabo levofloksacina in začeti ustrezno zdravljenje (npr. imobilizacijo) prizadete tetive (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

#### *Bolezen, povezana s Clostridium difficile*

Driska - zlasti huda, dolgotrajna in/ali krvava driska - med zdravljenjem z levofloksacinom ali po njem (in tudi še več tednov po zdravljenju) je lahko simptom bolezni, povezane s *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile-associated disease*). Takšna bolezen lahko glede na resnost niha od blage do smrtno nevarne, najnevarnejša oblika te bolezni je psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.8). Zato je pomembno, da na to diagnozo pomislite pri bolnikih, pri katerih se huda driska pojavi med uporabo levofloksacina ali po njej. V primeru suma na bolezen, ali s *Clostridium difficile* povezano potrjeno diagnozo, je treba uporabo levofloksacina nemudoma prekiniti in brez odlašanja uvesti ustrezno zdravljenje. Antiperistaltična zdravila so v takšnih kliničnih okoliščinah kontraindicirana.

#### *Bolniki, nagnjeni h konvulzivnim napadom*

Kinoloni lahko sprožijo epileptične napade in znižajo prag zanje. Levofloksacin je kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo epilepsije (glejte poglavje 4.3) in tako kot druge kinolone ga je potrebno izredno previdno uporabljati pri bolnikih z nagnjenostjo h konvulzijam ali pri bolniki, ki se hkrati zdravijo z aktivnimi snovmi, ki znižujejo cerebralni prag za konvulzije, kot npr. teofilin (glejte poglavje 4.5). V primeru konvulzivnih napadov (glejte poglavje 4.8) je treba zdravljenje z levofloksacinom prekiniti.

#### *Bolniki s pomanjkanjem G-6-fosfat-dehidrogenaze*

Bolniki z latentnimi ali dejanskimi motnjami aktivnosti glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze so med zdravljenjem s kinolonskimi protibakterijskimi zdravili lahko nagnjeni k hemolitičnim reakcijam. Če je pri takšnih bolnikih treba uporabiti levofloksacin, jih je zato treba kontrolirati glede možnega pojava hemolize.

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Ker se levofloksacin izloča predvsem skozi ledvice, je treba pri bolnikih z okvaro ledvic odmerke zdravila Levoxa prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Levofloksacin lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije, ki so lahko smrtne (npr. od angioedema vse do anafilaktičnega šoka), včasih že po prvem odmerku (glejte poglavje 4.8). Bolnik mora nemudoma prekiniti zdravljenje in se obrniti na svojega zdravnika ali zdravnika v ambulanti za nujno pomoč, ki bo uvedel ustrezne nujne ukrepe.

#### *Hude bulozne reakcije*

Med uporabo levofloksacina so bili opisani primeri hudih buloznih kožnih reakcij, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru kožnih in/ali sluzničnih reakcij nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom, še preden nadaljujejo zdravljenje.

#### *Disglukemija*

Tako kot pri vseh kinolonih so bile opisane motnje vrednosti glukoze v krvi, vključno s hipoglikemijo in hiperglikemijo, običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so hkrati dobivali peroralne antidiabetike (npr. glibenklamid) ali inzulin. Opisani so bili primeri hipoglikemične kome. Pri bolnikih

s sladkorno boleznijo je priporočljivo natančno kontrolirati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

#### *Preprečitev fotosenzitivnosti*

Pri uporabi levofloksacina so poročali o fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da se bolniki po nepotrebnem ne izpostavljajo močni sončni svetlobi ali umetnim virom UV žarkov (npr. UV-svetilke, solariji), med zdravljenjem in 48 ur po prekinitvi zdravljenja, da bi preprečili fotosenzitivnost.

#### *Bolniki, zdravljeni z antagonisti vitamina K*

Med zdravljenjem z levofloksacinom v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom) se lahko pojavijo večje vrednosti koagulacijskih testov (PČ/INR) in/ali krvavitve, zato je treba med sočasno uporabo teh zdravil kontrolirati koagulacijske teste (glejte poglavje 4.5).

#### *Psihotične reakcije*

Pri bolnikih, ki so dobivali kinolone (vključno z levofloksacinom), so opisane psihotične reakcije. V zelo redkih primerih so napredovale v samomorilno razmišljanje in samoogrožajoče vedenje, včasih že po enem samem odmerku levofloksacina (glejte poglavje 4.8). Če se bolniku pojavi takšna reakcija, je treba zdravljenje z levofloksacinom prekiniti in ustrezno ukrepati. Previdnost je potrebna v primeru uporabe levofloksacina pri psihotičnih bolnikih ali bolnikih z anamnezo duševne bolezni.

#### *Podaljšanje intervala QT*

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

- sindrom prirojenega podaljšanja intervala QT
- sočasna uporaba zdravil, ki podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki iz skupine IA in III, triciklični antidepressivi, makrolidi, antispihotična zdravila)
- nekorrigirano neravnovesje elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija)
- srčne bolezni (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija)
- starejši bolniki in ženske so lahko bolj občutljivi na zdravila za podaljšanje intervala QTc. Zato je pri teh populacijah potrebna previdnost pri uporabi fluorokinolonov, vključno z levofloksacinom.

(Glejte poglavja 4.2 *Starejši*, 4.5, 4.8 in 4.9).

#### *Periferna nevropatija*

Pri bolnikih, ki so dobivali fluorokinolone (vključno z levofloksacinom) sta bili opisani periferna senzorična in periferna senzomotorična nevropatija, ki se lahko razvije hitro (glejte poglavje 4.8). Če se bolniku pojavijo simptomi nevropatije, je treba levofloksacin nehati uporabljati, da stanje ne bi postalo ireverzibilno.

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Med uporabo levofloksacina so bili opisani primeri nekroze jeter, vse do odpovedi jeter s smrtnim izidom, zlasti pri bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi, npr. sepso (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru znakov in simptomov bolezni jeter (anoreksije, zlatenice, temnega urina, srbenja ali občutljivega trebuha) nehajo uporabljati zdravilo in naj se obrnejo na svojega zdravnika.

#### *Poslabšanje miastenije gravis*

Fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, imajo tudi učinek živčno-mišičnih blokatorjev in lahko bolnikom z miastenijo gravis poslabšajo šibkost mišic. Med postmarketinškim obdobjem so bili z uporabo fluorokinolonov pri bolnikih z miastenijo gravis povezani resni neželeni učinki, vključno s smrtjo in potrebo po respiracijski podpori. Levofloksacin ni priporočljiv za bolnike, ki imajo v anamnezi miastenijo gravis.

#### *Motnje vida*

V primeru motenj vida ali kakršnih koli učinkov na očeh je potreben takojšen posvet s specialistom okulistom (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

#### *Superinfekcije*

Uporaba levofloksacina lahko povzroči razraščanje odpornih organizmov, zlasti če je dolgotrajna. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati.

#### *Motene laboratorijske preiskave*

Bolniki, ki dobivajo levofloksacin, imajo lahko lažno pozitiven izvid testa opiatov v urinu. Morda je potrebna potrditev presejalnih testov za opiate z bolj specifično metodo.

Levofloksacin lahko zavre rast *Mycobacterium tuberculosis* in tako povzroči lažno negativne rezultate bakteriološkega diagnosticiranja tuberkuloze.

Zdravilo Levoxa vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

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

### Vpliv drugih zdravil na zdravilo Levoxa

#### *Soli železa, soli cinka, antacidi z magnezijem ali aluminijem, didanozin*

Absorpcija levofloksacina se bistveno zmanjša med sočasno uporabo tablet levofloksacina s solmi železa, antacidi z magnezijem ali aluminijem, ali didanozinom (*samo tiste oblike didanozina, ki vsebujejo puferske sestavine z aluminijem ali magnezijem*).

Kot kaže, peroralno absorpcijo fluorokinolonov zmanjša njihovo sočasno jemanje z multivitaminskimi pripravki, ki vsebujejo cink. Priporočljivo je, da bolniki 2 uri pred jemanjem tablet levofloksacina in 2 uri po tem ne jemljejo zdravil, ki vsebujejo dvo- ali trivalentne katione, npr. soli železa, soli cinka ali antacidov z magnezijem ali aluminijem ali didanozina (*samo oblike didanozina, ki kot pufer vsebujejo aluminij ali magnezij*) (glejte poglavje 4.2). Kalcijeve soli imajo minimalen vpliv na peroralno absorpcijo levofloksacina.

#### *Sukralfat*

Biolška uporabnost tablet levofloksacina se v primeru zaužitja s sukralfatom bistveno zmanjša. Če mora bolnik dobiti sukralfat in levofloksacin, je najbolje, da sukralfat vzame 2 uri po zaužitju tablet levofloksacina (glejte poglavje 4.2).

#### *Teofilin, fenbufen in podobna nesteroidna protivnetna zdravila*

V klinični študiji niso ugotovili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med levofloksacinom in teofilinom. Vendar se lahko možganski prag za konvulzije izrazito zniža med uporabo kinolonov hkrati s teofilinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali drugih zdravil, ki znižujejo ta prag. Koncentracija levofloksacina je bila v prisotnosti fenbufena približno 13 % večja kot med uporabo levofloksacina samega.

#### *Probenecid in cimetidin*

Probenecid in cimetidin statistično značilno vplivata na odstranjevanje levofloksacina. Oba zmanjšata ledvični očistek levofloksacina, in sicer cimetidin za 24 % in probenecid za 34 %. Oba namreč lahko zavreta sekrecijo levofloksacina v ledvičnih tubulih. Toda pri odmerkih, preizkušanih v študiji, je zelo malo verjetno, da bi bile statistično značilne razlike v kinetiki tudi klinično pomembne.

Pri sočasni uporabi levofloksacina in zdravil, ki vplivajo na sekrecijo v ledvičnih tubulih (npr. probenecida in cimetidina), je potrebna previdnost; to še posebej velja za bolnike z okvaro ledvic.

#### *Druge pomembne informacije*

Klinične farmakokološke študije so pokazale, da na farmakokinetiko levofloksacina ni klinično pomembno vplivala hkratna uporaba levofloksacina skupaj z naslednjimi zdravili: kalcijev karbonat, digoksin, glibenklamid ali ranitidin.

#### Vpliv zdravila Levoxa na druga zdravila

##### *Ciklosporin*

Med uporabo hkrati z levofloksacinom se je razpolovni čas ciklosporina podaljšal za 33 %.

##### *Antagonisti vitamina K*

Pri bolnikih, ki so dobivali levofloksacin v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom), so opisane zvišane vrednosti koagulacijskih testov (PČ/INR) in/ali krvavitve, ki so lahko hude. Bolnikom, ki dobivajo antagoniste vitamina K, je zato treba kontrolirati koagulacijske teste (glejte poglavje 4.4).

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

Tako kot druge fluorokinolone je treba tudi levofloksacin uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki iz skupin IA ali III, triciklični antidepresivi, makrolidi in antipsihotična zdravila) (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT).

##### *Druge pomembne informacije*

V študiji farmakokinetičnih interakcij levofloksacin ni vplival na farmakokinetiko teofilina (ki je testni substrat CYP1A2); to kaže, da levofloksacin ne zavira CYP1A2.

#### Druge oblike interakcij

##### *Hrana*

Klinično pomembnega medsebojnega delovanja s hrano ni. Zdravilo Levoxa je zato mogoče jemati ne glede na obroke.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi levofloksacina pri nosečnicah je malo podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Toda ker podatkov pri človeku ni in ker je eksperimentalno ugotovljeno tveganje, da fluorokinoloni poškodujejo sklepni hrustanec rastočega organizma, nosečnice ne smejo uporabljati levofloksacina (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### Dojenje

Zdravilo Levoxa je kontraindicirano med dojenjem. O izločanju levofloksacina v mleku pri človeku ni dovolj podatkov, znano pa je, da se v materinem mleku izločajo drugi fluorokinoloni. Ker ni podatkov pri človeku in ker eksperimentalni podatki kažejo na tveganje, da fluorokinoloni v rastočem organizmu poškodujejo sklepni hrustanec, se levofloksacina pri ženskah, ki dojijo, ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### Plodnost

Levofloksacin pri podganah ni poslabšal plodnosti ali sposobnosti razmnoževanja.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Nekateri neželeni učinki zdravila Levoxa (npr. omotica ali vrtoglavica, zaspanost, motnje vida) lahko oslabijo bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja in so torej nevarni v okoliščinah, v katerih so te sposobnosti posebej pomembne (npr. pri vožnji vozila ali upravljanju s stroji).



## 4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene informacije temeljijo na podatkih kliničnih študij pri več kot 8.300 bolnikih in na obširnih izkušnjah v času po prihodu zdravila na trg.

Pogostnosti so opredeljene po naslednji konvenciji:

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 na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )	Ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba, vključno z infekcijo s <i>Candido</i> , patogeno rezistenca		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, eozinofilija	trombocitopenija, nevtropenija	pancitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			angioedem, preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)	anafilaktični šok <sup>a</sup> anafilaktoidni šok <sup>a</sup> (glejte poglavje 4.4)
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	hipoglikemija, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.4).	hiperglikemija hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	nespečnost	anksioznost, zmedenost, nervoza	psihotične reakcije (z npr. halucinacijami, paranojo), depresija, agitiranost, nenormalne sanje, nočne more	psihotične reakcije s samoogrožajočim vedenjem, vključno s samomorilnim razmišljanjem ali ravnanjem (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	zaspanost, tremor, disgevizija	konvulzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4) parestezije	periferna senzorična nevropatija (glejte poglavje 4.4) periferna senzorično-motorična nevropatija (glejte poglavje 4.4), parozmija, vključno z anozmijo, diskinezija, ekstrapiramidalna motnja, agevizija, sinkopa, benigna intrakranialna hipertenzija

Očesne bolezni			motnje vida, kot so zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)	prehodna izguba vida (glejte poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica	tinitus	izguba sluha, okvara sluha
Srčne bolezni			tahikardija, palpitacije	ventrikularna tahikardija, ki lahko povzroči zastoj srca, ventrikularna aritmija in <i>torsade de pointes</i> (opisani predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje intervala QT na EKG (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
Žilne bolezni	<u>velja le za i.v. obliko:</u> flebitis		hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		bronhospazem, alergijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, navzea	bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca, zaprtje		krvava driska, ki je v zelo redkih primerih lahko znak enterokolitisa, tudi psevdomembranskega kolitisa (glejte poglavje 4.4), pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje ravni jetrnih encimov (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	zvišanje ravni bilirubina v krvi		zlatenica in huda okvara jeter, vključno z usodnimi primeri akutne odpovedi jeter; pojavili sta se predvsem pri bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi (glejte poglavje 4.4), hepatitis

Bolezni kože in podkožja <sup>b</sup>		izpuščaj, pruritus (srbenje), urtikarija, hiperhidroza		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivnostna reakcija (glejte poglavje 4.4), levkocitoklastični vaskulitis, stomatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgiya, mialgiya	prizadetost tetiv (glejte poglavji 4.3 in 4.4), vključno s tendinitisom (npr. Ahilove tetive), mišična šibkost, ki je lahko posebno pomembna pri bolnikih z miastenijo gravis (glejte poglavje 4.4)	rabdomioliza, pretrganje tetive (npr. Ahilove tetive) (glejte poglavji 4.3 in 4.4), pretrganje ligamentov, pretrganje mišic, artritis
Bolezni sečil		zvišanje ravni kreatinina v krvi	akutna odpoved ledvic (npr. zaradi intersticijskega nefritisa)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>velja le za i.v. obliko:</i> reakcija na mestu infundiranja (bolečina, pordelost)	astenija	pireksija	bolečine (vključno z bolečinami v hrbtu, prsih in okončinah)

<sup>a</sup> Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije se včasih lahko pojavijo celo že po prvem odmerku.

<sup>b</sup> Mukokutane reakcije se včasih lahko pojavijo celo že po prvem odmerku.

Med drugimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo fluorokinolonov, so:

- napadi porfirije pri bolnikih s porfirijo

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Glede na študije toksičnosti na živalih oz. klinične farmakološke študije s supratrapevtskimi odmerki so najpomembnejši znaki, ki jih je mogoče pričakovati po akutnem prevelikem odmerjanju tablet levofloksacina, simptomi centralnega živčnega sistema, npr. zmedenost, omotica, motnje zavesti in konvulzivni napadi, podaljšanje intervala QT ter gastrointestinalne reakcije, npr. navzea in erozije sluznice.

Med uporabo po prihodu zdravila na trg so opažali učinke na centralnem živčnem sistemu, vključno s stanji zmedenosti, konvulzijami, halucinacijami in tremorjem.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti podaljšanja intervala QT je potreben elektrokardiografski nadzor. Za zaščito želodčne sluznice je mogoče uporabiti antacide. Hemodializa (vključno s peritonealno dializo in CAPD) ni učinkovita za odstranjevanje levofloksacina iz telesa. Specifičnega antidota ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Levofloksacin je sintezno protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov in je S (–) enantiomer optično aktivne substance racematnega ofloksacina.

#### Mehanizem delovanja

Kot fluorokinolonsko protibakterijsko zdravilo deluje levofloksacin na DNA-DNA-girazni kompleks in na topoizomerozo IV.

#### Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Stopnja baktericidnega delovanja levofloksacina je odvisna od razmerja med maksimalno koncentracijo v serumu ( $C_{max}$ ) ali površino pod krivuljo (AUC) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK).

#### Mehanizem odpornosti

Odpornost proti levofloksacinu se razvije v stopenjskem dogajanju z mutacijo ciljnega mesta na obeh topoizomerozah tipa II, DNA-girazi in topoizomerozi IV. Na občutljivost za levofloksacin lahko vplivajo tudi drugi mehanizmi odpornosti, npr. permeacijske pregrade (to je pogosto pri *Pseudomonas aeruginosa*) in iztočni mehanizmi.

Opažali so navzkrižno odpornost med levofloksacinom in drugimi fluorokinoloni. Zaradi mehanizma delovanja praviloma ni navzkrižne odpornosti med levofloksacinom in drugimi skupinami protibakterijskih zdravil.

#### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti MIK za levofloksacin, ki ju priporoča EUCAST in ločujejo občutljive organizme od srednje občutljivih ter srednje občutljive od odpornih, so prikazane v spodnji preglednici za testiranje MIK (mg/l).

Klinične mejne vrednosti MIK za levofloksacin po EUCAST (verzija 2.0, 2012-01-01)

Patogen	Občutljivi	Odporni
Enterobacteriaceae	≤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> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Mejne vrednosti, neodvisne od vrste <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

1. Mejne vrednosti za levofloksacin veljajo za visokoodmerno zdravljenje.
2. Pojavi se lahko nizka raven odpornosti proti fluorokinolonom (MIK ciprofloksacina od 0,12 do 0,5 mg/l), vendar ni dokazov, da je ta odpornost klinično pomembna, kar zadeva okužbe dihal s *H. influenzae*.
3. Sevi z MIK nad mejno vrednostjo občutljivosti so zelo redki ali še niso opisani. Identifikacijo in preiskave protimikrobne občutljivosti je na takšnih izolatih treba ponoviti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odzivu za potrjene izolate z MIK nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, jih je treba prijaviti kot odporne.
4. Mejne vrednosti veljajo za peroralni odmerek od 500 mg x 1 do 500 mg x 2 in intravenski odmerek od 500 mg x 1 do 500 mg x 2.

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

### **Pogosto občutljive vrste**

#### **Aerobne gram-pozitivne bakterije**

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* občutljiv za meticilin  
*Staphylococcus saprophyticus*  
Streptokoki, skupina C in G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

#### **Aerobne gram-negativne bakterije**

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

#### **Anaerobne bakterije**

*Peptostreptococcus*

#### **Druge**

*Chlamydia pneumoniae*  
*Chlamydia psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

## **Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost**

### **Aerobne gram-pozitivne bakterije**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* odporen proti metilicinu<sup>#</sup>

*Staphylococcus spp.*, koagulaza-negativen

### **Aerobne gram-negativne bakterije**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter erogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

### **Anaerobne bakterije**

*Bacteroides fragilis*

### **Naravno odporni sevi**

### **Aerobne gram-pozitivne bakterije**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> Na metilicilin odporen *S. aureus*, je zelo verjetno odporen tudi na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### **Absorpcija**

Peroralno uporabljeni levofloksacin se hitro in skoraj popolnoma absorbira; največjo koncentracijo v plazmi doseže v 1-2 urah. Absolutna biološka uporabnost je 99 – 100 %.

Hrana ima le malo vpliva na absorpcijo levofloksacina.

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 48 urah po uporabi 500 mg enkrat ali dvakrat na dan.

### **Porazdelitev**

Približno 30–40 % levofloksacina je vezanega na serumske beljakovine.

Po enkratni in večkratni uporabi odmerkov 500 mg je povprečni volumen porazdelitve levofloksacina približno 100 l; kar kaže na obsežno porazdelitev v telesna tkiva.

### **Prodiranje v tkiva in telesne tekočine**

Dokazano je, da levofloksacin prodira v bronhialno sluznico, v epitelijsko tekočino, v alveolarne makrofage, v pljučno tkivo, v kožo (v tekočino mehurjev), v tkivo prostate in v urin. Slabo pa prodira v cerebrospinalno tekočino.

### **Biotransformacija**

Levofloksacin se presnovi v zelo majhni meri; presnovka sta dezmetil-levofloksacin in levofloksacin N-oksidi. Na račun teh dveh presnovkov gre < 5 % v urin izločenega odmerka. Levofloksacin je stereokemično stabilen in ni podvržen kiralni inverziji.

#### Izločanje

Po peroralni oz. intravenski uporabi se levofloksacin iz plazme izloči razmeroma počasi ( $t_{1/2}$ : 6–8 h). Izloči se predvsem skozi ledvice (> 85 % uporabljenega odmerka).

Povprečni navidezni celotni telesni očistek levofloksacina po enkratnem odmerku 500 mg je 175 +/-29,2 ml/min.

Farmakokinetika levofloksacina se po intravenski in peroralni uporabi ne razlikuje pomembno, kar kaže, da sta peroralna in intravenska pot izmenljivi.

#### Linearnost

Farmakokinetika levofloksacina je v razponu odmerkov od 50 do 1000 mg linearna.

#### Posebne populacije

##### *Bolniki z odpovedjo ledvic*

Okvara ledvic vpliva na farmakokinetiko levofloksacina. Z zmanjševanjem delovanja ledvic se zmanjšujeta izločanje in očistek, razpolovni čas eliminacije pa se podaljša, kot prikazuje naslednja preglednica:

Farmakokinetika pri bolnikih z odpovedjo ledvic po enkratnem peroralnem odmerku 500 mg

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

##### *Starejše osebe*

V farmakokinetiki levofloksacina med mlajšimi in starejšimi bolniki ni pomembnih razlik, razen tistih, ki so povezane z razlikami v očistku kreatinina.

##### *Razlike med spoloma*

Ločena analiza pri moških in ženskah je pokazala majhne do nepomembne razlike v farmakokinetiki levofloksacina. Ni dokazov, da so te razlike med spoloma klinično pomembne.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti enkratnega odmerka, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Levofloksacin ni poslabšal plodnosti ali reprodukcijske sposobnosti podgan; njegov edini vpliv na zarodke je bil upočasnen razvoj zaradi toksičnih učinkov pri samicah-materah.

Levofloksacin ni povzročil genskih mutacij v bakterijskih ali sesalskih celicah, je pa *in vitro* povzročil kromosomske aberacije v pljučnih celicah kitajskega hrčka. Te učinke je mogoče pripisati zavrtju topoizomeraze II. Testi *in vivo* (mikronukleusni test, test izmenjave sestrskih kromatid, test nepredvidene sinteze DNA, dominantni letalni test) niso pokazali genotoksičnega potenciala. Študije na miših so pokazale, da levofloksacin deluje fototoksično le pri zelo velikih odmerkih. V preizkusu fotomutagenosti levofloksacin ni pokazal genotoksičnega potenciala, v študiji fotokancerogenosti pa je zmanjšal razvoj tumorja.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi:**

#### Jedro tablete:

natrijev stearilfumarat

krosповidon

brezvodni koloidni silicijev dioksid

kopovidon

silicizirana mikrokristalna celuloza (98 % mikrokristalne celuloze in 2 % koloidnega silicijevega dioksida)

#### Obloga tablete:

Opadry II rožnata (laktoza monohidrat, hipromeloza 15 cP, titanov dioksid (E171), triacetin, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172))

### **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 Al/PVC:

Velikosti pakiranja: 3, 5, 7, 10, 20, 50, 100 tablet

Vsebnik za tablete iz HDPE s pokrovčkom iz LDPE:

Velikosti pakiranja: 10, 50 in 100 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandija



**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/00919/001 – 020

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01.06.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 27.01.2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23.12.2015