POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levofloksacin Pharmathen 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje levofloksacin hemihidrat, ki ustreza 500 mg levofloksacina.

Pomožne snovi:
Vsaka tableta vsebuje barvilo sončno rumeno FCF.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta
Oranžna, podolgovata, bikonveksna filmsko obložena tableta z zarezano črto.
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- akutni bakterijski sinuzitis (ki je ustrezno diagnosticiran v skladu z državnimi in/ali lokalnimi smernicami glede zdravljenja okužb dihalnih poti, in kadar se presodi, da je neprimerno uporabljati protibakterijska zdravila, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje take okužbe, ali kadar s takim zdravljenjem okužbe ni bilo mogoče odpraviti),
- akutno poslabšanje kroničnega bakterijskega bronhitisa (ki je ustrezno diagnosticiran v skladu z državnimi in/ali lokalnimi smernicami glede zdravljenja okužb dihalnih poti, in kadar se presodi, da je neprimerno uporabljati protibakterijska zdravila, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje take okužbe, ali kadar s takim zdravljenjem okužbe ni bilo mogoče odpraviti),
- pljučnica, dobljena v domačem okolju (kadar se presodi, da je neprimerno uporabljati protibakterijska zdravila, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje take okužbe),
- nezapletena okužba sečil,
- zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom),
- kronični bakterijski prostatitis,
- okužbe kože in mehkih tkiv.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levofloksacin Pharmathen tablete se uporablja enkrat ali dvakrat na dan.
Odmerjanje je odvisno od vrste in stopnje izraženosti okužbe ter od občutljivosti domnevnega povzročitelja obolenja.

<u>Trajanje zdravljenja</u>
Trajanje zdravljenja je odvisno od poteka bolezni (glejte razpredelnico spodaj).

Kot velja za zdravljenje z antibiotiki na splošno, je treba z jemanjem zdravila Levofloksacin Pharmathen tablete nadaljevati še najmanj 48 do 72 ur po tem, ko bolnik nima več povišane telesne temperature, oziroma po pridobitvi dokaza, da je bakterijska okužba odpravljena.

Način uporabe
Zdravilo Levofloksacin Pharmathen tablete je treba pogoltniti ne da bi jih drobili in z dovolj tekočine. Za prilagoditev odmerka lahko tablete razdelimo vzdolž zareze. Tablete se lahko jemlje med jedjo ali v času med posameznimi obroki hrane.
Zdravilo Levofloksacin Pharmathen tablete je treba vzeti vsaj dve uri pred jemanjem železovih soli, antacidov in sukralfata, ker se absorpcija lahko zmanjša (glejte poglavje 4.5).

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

Indikacija	**Dnevno odmerjanje** *(glede na resnost okužbe)*	**Trajanje zdravljenja**
akutni bakterijski sinusitis	500 mg enkrat na dan	10 - 14 dni
akutna bakterijska poslabšanja kroničnega bronhitisa	250 do 500 mg enkrat na dan	7 - 10 dni
pljučnica, dobljena v domačem okolju	500 mg enkrat ali dvakrat na dan	7 - 14 dni
nezapletene okužbe sečil	250 mg enkrat na dan	3 dni
zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom	250 mg enkrat na dan	7 - 10 dni
kronični bakterijski prostatitis	500 mg enkrat na dan	28 dni
okužbe kože in mehkih tkiv	250 mg enkrat na dan ali 500 mg enkrat ali dvakrat na dan	7 - 14 dni

Posebne skupine bolnikov
Okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina ≤ 50ml/min)

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	*nato:* 125 mg/24 ur	*nato*: 250 mg/24 ur	*nato*: 250 mg/12 ur
19-10 ml/min	*nato:* 125 mg/48 ur	*nato*: 125 mg/ 24 ur	*nato*: 125 mg/12 ur
< 10 ml/min (vključno s hemodializo in CAPD) [1]	nato: 125 mg/48 ur	nato: 125 mg/24 ur	nato: 125 mg/24 ur

[1] Po hemodializi ali neprekinjeni ambulantni peritonealni dializi (CAPD) niso potrebni dodatni odmerki.

Okvarjeno delovanje jeter
Prilagajanje ni potrebno, ker se levofloksacin v jetrih ne presnavlja v pomembni meri in se v glavnem izloča skozi ledvice.

Odmerjanje pri starejših
Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno, razen v primerih, ki so povezani s spremembami v delovanju ledvic (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT).

Odmerjanje pri otrocih
Levofloksacin je kontraindiciran pri otrocih in odraščajočih mladostnikih (starih manj kot 18 let) (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Levofloksacin Pharmathen tablete se ne sme uporabljati:
- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za levofloksacin ali katerekoli druge kinolone, ali za katerokoli pomožno snov,
- pri bolnikih z epilepsijo,
- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli težave s tetivami v povezavi z jemanjem fluorokinolonov,
- pri otrocih ali odraščajočih mladostnikih (do 18 let),
- med nosečnostjo,
- pri doječih ženskah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju najhujših primerov pnevmokokne pljučnice levofloksacin morebiti ni najprimernejše zdravilo.
Nozokomialne okužbe s *P. aeruginosa* lahko zahtevajo kombinirano zdravljenje.

Na meticilin odporen *Staphylococcus aureus* (MRSA):
Obstaja velika verjetnost, da je na meticilin odporen *S aureus* odporen tudi na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom. Zato uporaba levofloksacina za zdravljenje znane okužbe z MRSA ali suma nanjo ni priporočljiva, razen če so laboratorijski izvidi potrdili občutljivost organizma na levofloksacin (glejte poglavje 5.1)
Pri okužbah, pri katerih obstaja sum, da gre za MRSA, je treba levofloksacin kombinirati z zdravilom, ki je odobreno za zdravljenje okužb z MRSA.

Tendinitis in pretrganje tetive
Redko se lahko pojavi tendinitis. Najpogosteje prizadene Ahilovo tetivo in lahko povzroči pretrganje tetive. Tveganje za tendinitis in pretrganje tetive je večje pri starejših in pri bolnikih, ki uporabljajo kortikosteroide. Če takšni bolniki dobijo zdravilo Levofloksacin Pharmathen, jih je treba natančno nadzirati. Vsi bolniki, ki doživijo simptome tendinitisa, se morajo posvetovati z zdravnikom. Če obstaja sum na tendinitis, je treba zdravljenje z zdravilom Levofloksacin Pharmathen takoj prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje (npr. imobilizacijo) prizadete tetive.

Obolenje, povezano s *Clostridium difficile*
Driska (še posebno če je huda, dolgotrajna in/ali krvava) med zdravljenjem z zdravilom Levofloksacin Pharmathen tablete ali po njem lahko pomeni obolenje, povezano s *Clostridium difficile*. Najhujša oblika te bolezni je psevdomembranski kolitis. Če obstaja sum na psevdomembranski kolitis, je treba uporabo zdravila Levofloksacin Pharmathen tablete takoj prekiniti, bolnika pa brez odlašanja zdraviti s podpornimi ukrepi in specifično terapijo (npr. peroralnim metronidazolom ali vankomicinom). Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takšnih kliničnih okoliščinah kontraindicirana.

Bolniki, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom
Levofloksacin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli epilepsijo. Tako kot druge kinolone moramo levofloksacin izredno previdno uporabljati pri bolnikih, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom, npr. pri bolnikih z obstoječimi lezijami osrednjega živčevja ali bolnikih, ki se sočasno zdravijo s fenbufenom in podobnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali z zdravili, ki znižujejo cerebralni prag za

konvulzije, kakršno je npr. teofilin (glejte poglavje 4.5). V primeru konvulzivnih krčev je treba zdravljenje z levofloksacinom prenehati.

Bolniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze
Bolniki z latentnimi ali dejanskimi motnjami aktivnosti glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze so med zdravljenjem s kinolonskimi protibakterijskimi zdravili nagnjeni k hemolitičnim reakcijam, zato je treba levofloksacin pri njih uporabljati previdno.

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

Preobčutljivostne reakcije
Levofloksacin lahko povzroči resne, potencialno tudi smrtno nevarne preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem vse do anafilaktičnega šoka), včasih že po začetnem odmerku (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo z zdravljenjem nemudoma prenehati in se posvetovati s svojim zdravnikom ali zdravnikom iz nujne zdravniške pomoči, ki bo začel z ustreznimi nujnimi ukrepi.

Hipoglikemija
Tako kot pri drugih kinolonih so poročali o hipoglikemiji, običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so sočasno jemali peroralna hipoglikemična zdravila (npr. glibenklamid) ali so prejemali inzulin. Pri teh bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

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 ali umetnim virom UV žarkov (npr. UV svetilke ali solarij) ne izpostavljajo po nepotrebnem, da bi tako preprečili pojav preobčutljivosti za svetlobo.

Bolniki, zdravljeni z antagonisti vitamina K
Zaradi možnosti povečanja vrednosti parametrov strjevanja krvi (PT/INR) in/ali okrepitve krvavitev pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Levofloksacin Pharmathen skupaj z antagonisti vitamina K (na primer varfarinom), je treba, kadar se ta zdravila dajejo sočasno, spremljati parametre strjevanja krvi (glejte poglavje 4.5).

Psihotične reakcije
Pri bolnikih, ki so prejemali kinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o psihotičnih reakcijah. V zelo redkih primerih so te reakcije napredovale v samomorilne misli in samoogrožajoče obnašanje - včasih že po enem samem odmerku levofloksacina (glejte poglavje 4.8). V primeru, da pri bolniku pride do razvoja teh reakcij, je treba z dajanjem levofloksacina prenehati in začeti z ustreznimi ukrepi. Kadar naj bi se levofloksacin uporabljal pri psihotičnih bolnikih ali pri bolnikih z duševno boleznijo v anamnezi, je priporočljiva previdnost.

Podaljšanje QT intervala
Previdnost je potrebna kadar se fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, uporabljajo 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),
- nepopravljeno neravnotežje elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija),
- starejši bolniki,
- obolenje srca (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija).

(glejte poglavje 4.2, poglavje 4.5, poglavje 4.8, poglavje 4.9)

Periferna nevropatija
Pri bolnikih, ki so prejemali fluorokinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o senzorični ali senzorično-motorični periferni nevropatiji, katere začetek je lahko hiter. Z dajanjem levofloksacina je treba prenehati, če se pri bolniku pojavijo simptomi nevropatije, da bi se tako izognili razvoju nepovratnega stanja.

Opiati
Pri bolnikih, ki se zdravijo z levofloksacinom, lahko določanje opiatov v urinu da lažno pozitivne rezultate. Pozitivne rezultate prisotnosti opiatov bo morda potrebno potrditi z bolj specifično metodo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Pri dajanju levofloksacina so poročali o primerih jetrne nekroze, vse do smrtno nevarne odpovedi delovanja jeter, predvsem pri bolnikih s hudimi predhodnimi obolenji, npr. sepso (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da prenehajo z zdravljenjem in da se posvetujejo s svojim zdravnikom, če pride do pojava znakov in simptomov obolenja jeter kot na primer anoreksije, zlatenice, temno obarvanega urina, srbenja ali občutljivega trebuha.

Zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.
Vpliv drugih zdravil na delovanje levofloksacina

Železove soli, antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij
Absorpcija levofloksacina je znatno zmanjšana, kadar se skupaj z levofloksacinom jemljejo železove soli, puferski pripravki, ali antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij. Priporočljivo je, da dve uri pred ali po jemanju zdravila Levofloksacin Pharmathen tablete bolniki ne jemljejo pripravkov, ki vsebujejo dvovalentne ali trivalentne katione, kot so železove soli, puferski pripravki, ali antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij. Nobenih medsebojnih delovanj niso ugotovili s kalcijevim karbonatom.

Sukralfat
Biološka uporabnost zdravila Levofloksacin Pharmathen tablete je znatno zmanjšana ob sočasnem jemanju sukralfata. Kadar morajo bolniki jemati tako sukralfat kot levofloksacin, je najboljše, da vzamejo sukralfat 2 uri po tem, ko so vzeli levofloksacin (glejte poglavje 4.2).

Teofilin, fenbufen ali podobna nesteroidna protivnetna zdravila
V klinični študiji niso ugotovili nikakršnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja levofloksacina s teofilinom. Vendarle pa lahko pride do poudarjenega zmanjšanja praga za nastanek možganskih krčev, kadar se kinoloni dajejo skupaj s teofilinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali drugimi zdravili, ki zmanjšujejo prag za nastanek krčev. Koncentracije levofloksacina so bile v prisotnosti fenbufena za približno 13 % višje, kot kadar so ga bolniki jemali kot samostojno zdravilo.

Probenecid in cimetidin
Probenecid in cimetidin sta statistično pomembno vplivala na izločanje levofloksacina. Oba zmanjšata ledvični očistek levofloksacina, in sicer cimetidin za 24 % in probenecid za 34 %. To je posledica tega, da obe zdravili lahko zavreta izločanje levofloksacina v ledvičnih tubulih. Toda pri odmerkih, testiranih v raziskavi, je zelo malo verjetno, da bi bile statistično značilne razlike v kinetiki tudi klinično pomembne.
Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi levofloksacina in zdravil, ki vplivajo na izločanje v ledvičnih tubulih, npr. probenecida in cimetidina, še posebej pri bolnikih z okvaro ledvic.

Druge pomembne informacije
Kliničnofarmakološke študije so pokazale, da na farmakokinetiko levofloksacina ni klinično pomembno vplivala sočasna uporaba naslednjih zdravil: kalcijev karbonat, digoksin, glibenklamid in ranitidin.

Vpliv levofloksacina na druga zdravila

Ciklosporin
Razpolovni čas izločanja ciklosporina se je povečal za 33 %, kadar so ga dajali skupaj z levofloksacinom.

Antagonisti vitamina K
Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z levofloksacinom v kombinaciji z antagonisti vitamina K (npr. z varfarinom), so poročali o povečanih vrednostih parametrov strjevanja krvi (PT/INR) in/ali krvavitvah, ki so lahko hude. Zato je treba pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste vitamina K, spremljati parametre strjevanja krvi (glejte poglavje 4.4).

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) (glejte poglavje 4.4 Podaljševanje QT intervala).

Druge oblike interakcij

Obroki
Klinično pomembnih medsebojnih delovanj s hrano ni. Zdravilo Levofloksacin Pharmathen tablete se zato lahko jemlje ne glede na vnos hrane.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost
Zdravilo je kontraindicirano med nosečnostjo. Reprodukcijske študije na živalih niso dale posebnih razlogov za skrb. Vseeno pa se levofloksacin pri nosečnicah ne sme uporabljati zaradi odsotnosti podatkov pri ljudeh in zaradi eksperimentalno potrjenega tveganja pri uporabi fluorokinolonov za poškodbe hrustanca, ki nosi težo pri rastočih organizmih (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje
Zdravilo je kontraindicirano pri ženskah, ki dojijo. 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 (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. omotica/vrtoglavica, dremavost, motnje vida) lahko oslabijo bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja in lahko v okoliščinah, v katerih so te sposobnosti še posebej pomembne, predstavljajo dejavnik tveganja (npr. pri vožnji vozila ali upravljanju s stroji).

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene informacije temeljijo na podatkih kliničnih študij pri več kot 5.000 bolnikih in na obširnih postmarketinških izkušnjah.

Neželeni učinki so opisani skladno s spodaj predstavljenim MedDRA sistemom po posameznih organskih sistemih.
Pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov so definirane skladno z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti	(≥1/10)
Pogosti	(≥1/100, <1/10)
Občasni	(≥1/1.000, <1/100)
Redki	(≥1/10.000, <1/1.000)
Zelo redki	(<1/10.000)
neznana pogostnost	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Znotraj vsake skupine z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Bolezni srca	
Redki	tahikardia
Neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4 Podalšanje intervala QT in poglavje 4.9)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	levkopenija, eozinofilija
Redki	trombocitopenija, nevtropenija
Zelo redki	agranulocitoza
Neznana pogostnost	pancitopenija, hemolitična anemija
Bolezni živčevja	
Občasni	omotica, glavobol, zaspanost
Redki	konvulzije, tremor, parestezije
Zelo redki	senzorična ali senzorično-motorična periferna nevropatija, disgevzija, vključno z agevzijo, parosmija, vključno z anosmijo
Očesne bolezni	
Zelo redki	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	omotica
Zelo redki	motnje sluha
Neznana pogostnost	tinitus
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Redki	bronhospazem, dispneja
Zelo redki	alergijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	
Pogosti	driska, navzea
Občasni	bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, vetrovi, zaprtje
Redki	driska - hemoragična driska, ki v zelo redkih primerih lahko nakazuje enterokolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom
Bolezni sečil	
Občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi
Zelo redki	akutna odpoved delovanja ledvic (npr. zaradi intersticijskega nefritisa)
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	izpuščaj, srbenje
Redki	koprivnica
Zelo redki	angioedem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo
Neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, hiperhidroza. Do reakcij na sluznicah in koži lahko včasih pride celo že po prvem odmerku.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Redki	obolenja tetiv (glejte poglavje 4.4), vključno s tendinitisom (npr. Ahilove tetive), artralgija, mialgija
Zelo redki	pretrganje tetive (glejte poglavje 4.4). Ta neželeni učinek se lahko pojavi v 48 urah po začetku zdravljenja in to lahko na obeh tetivah, mišična šibkost, ki je lahko posebno pomembna pri bolnikih z miastenijo gravis.
Neznana pogostnost	rabdomioliza
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni	anoreksija
Zelo redki	hipoglikemija, še posebno pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.4)

Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni	glivične okužbe (in razrast drugih odpornih mikroorganizmov)
Žilne bolezni	
Redki	hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni	astenija
Zelo redki	povišana telesna temperatura
Neznana pogostnost	bolečine (vključno z bolečinami v hrbtu, prsnem košu in okončinah)
Bolezni imunskega sistema	
Zelo redki	anafilaktični šok (glejte poglavje 4.4). Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije se lahko včasih pojavijo celo že po prvem odmerku.
Neznana pogostnost	preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	povečanje koncentracij jetrnih encimov (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)
Občasni	povečanje koncentracije bilirubina v krvi
Zelo redki	hepatitis
Neznana pogostnost	pri levofloksacinu so poročali o zlatenici in hudih poškodbah jeter, vključno s primeri akutne odpovedi delovanja jeter, predvsem pri bolnikih s hudimi osnovnimi obolenji (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	
Občasni	nespečnost, nervoznost
Redki	psihotične motnje, depresija, stanje zmedenosti, vznemirjenost, tesnoba
Zelo redki	psihotične reakcije s samoogrožajočim obnašanjem, vključno z razmišljanji o samomoru ali samomorilnimi dejanji (glejte poglavje 4.4), halucinacije

Drugi neželeni učinki, ki so jih povezovali z jemanjem fluorokinolonov, vključujejo:
- ekstrapiramidne simptome in druge motnje koordinacije mišic,
- preobčutljivostni vaskulitis,
- napade porfirije pri bolnikih s porfirijo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na raziskave toksičnosti na živalih ali raziskave klinične farmakologije ob uporabi odmerkov, ki so veliko večji od terapevtskih, so najpomembnejši simptomi, ki jih lahko pričakujemo po akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Levofloksacin Pharmathen, simptomi povezani z osrednjim živčnim sistemom, ki se kažejo kot zmedenost, omotica, motnje zavesti in konvulzivni napadi, podaljšanje intervala QT, kot tudi reakcije prebavil, kakršni sta navzea in razjede na sluznicah.
V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje. Uvesti je treba spremljanje EKG zaradi možnosti podaljšanja Q-T intervala. Za zaščito želodčne sluznice se lahko uporabi 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: zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij – zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij – kinolonske protimikrobne učinkovine – fluorokinoloni

Oznaka ATC: J01MA12

Levofloksacin je sintetično protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov, in je S (-) enantiomer racemne oblike zdravilne učinkovine ofloksacin.

Način delovanja
Levofloksacin deluje kot fluorokinolonsko protibakterijsko zdravilo na DNK–DNK-girazni kompleks in na topoizomerazo IV.

Razmerje PK/PD
Stopnja baktericidne aktivnosti levofloksacina je odvisna od razmerja med največjo koncentracijo v serumu (C_{max}) ali površino pod krivuljo (AUC) in najmanjšo inhibitorno koncentracijo (MIK).

Mehanizem odpornosti
Najpomembnejši mehanizem za razvoj odpornosti gre na račun mutacije gir-A. *In vitro* so ugotovili navzkrižno rezistenco med levofloksacinom in drugimi fluorokinoloni.
Zaradi mehanizma delovanja praviloma ni navzkrižne odpornosti med levofloksacinom in drugimi skupinami protibakterijskih zdravil.

Mejne vrednosti
S strani EUCAST priporočene MIK mejne vrednosti za levofloksacin, ki ločuje občutljive od srednje občutljivih mikroorganizmov in srednje občutljive mikroorganizme od odpornih, so navedene v razpredelnici spodaj za preverjanje MIK (mg/l).

EUCAST klinične MIK mejne vrednosti za levofloksacin (2009-04-07) so:

Patogen	**Občutljivi**	**Odporni**
Entecobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
Pseudomonas spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
Acinetobacter spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
Staphylococcus spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
S.pneumoniae[1]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	≤1 mg/l	>2 mg/l
H, influenzae *M. catarrhalis*[2]	≤1 mg/l	>1 mg/l
Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto[3]	≤1 mg/l	>2 mg/l

[1]Da bi se izognili delitvi MIK porazdelitve pri divjih sevih, se je S/I- mejna vrednost povečala z 1,0 na 2,0,. Mejne vrednosti so povezane z zdravljenjem z velikimi odmerki.
[2]Sevi z vrednostmi MIK nad S/I mejno vrednostjo so zelo redki ali pa o njih še niso poročali. Preverjanja identifikacije in protimikrobne občutljivosti pri vsakem takem izolatu je treba ponoviti in če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij.
[3]Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto, so bile določene v glavnem na temelju farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in so neodvisne od porazdelitve vrednosti MIK pri specifičnih vrstah. Uporabljajo se samo za vrste, ki jim niso bile pripisane za vrsto specifične mejne vrednosti in niso namenjene uporabi pri vrstah, pri katerih preverjanje občutljivosti ni priporočljivo, ali pri katerih ni dovolj dokazov za to, da je obravnavana vrsta dobra tarča (*Enterococcus, Neisseria,* gramnegativni anaerobi).

Protibakterijski spekter
Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje glede na različna zemljepisna področja, spreminja pa se tudi s časom, tako da so dobrodošli lokalni podatki glede odpornosti, še posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet izvedenca, kadar je lokalna razširjenost odpornosti taka, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

OBIČAJNO OBČUTLJIVI MIKROORGANIZMI

Aerobne, grampozitivne bakterije

*Staphylococcus aureus** občutljiv za meticilin
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, skupini C in G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**

Aerobne, gramnegativne bakterije

Burkholderia cepacia[$]
Eikebella corrodens
*Haemophilus influenzae**
*Haemophulus para-influenzae**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Moraxella catarrhalis**
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Anaerobne bakterije

Peptostreptococcus

Druge

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

VRSTE, PRI KATERIH PRIDOBLJENA ODPORNOST LAHKO PREDSTAVLJA TEŽAVO

Aerobne, grampozitivne bakterije

*Enterococcus faecalis**
na meticilin odporen Staphylococcus aureus
na meticilin odporen Staphylococcus haemolyticus

Aerobne, gramnegativne bakterije

*Acinetobacter baumannii**
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
*Enterobacter cloacae**
Escherichia col*i
*Morganella morganii**
*Proteus mirabilis**
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa**
*Serratia marcescens**

Anaerobne bakterije

Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus[$]
Bacteroides thetaiotamicton[$]

Bacteroides vulgatus[$]
Clostridium difficile[$]

* Klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije.
[$] vrste, ki so naravno intermediarno občutljive
[+] več kot 50% odpornost

Druge informacije
Nozokomialne okužbe s *P. aeruginosa* lahko zahtevajo kombinirano zdravljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Peroralno uporabljeni levofloksacin se hitro in skoraj popolnoma absorbira; vrh koncentracije v plazmi doseže v 1 uri. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Hrana le malo vpliva na absorpcijo levofloksacina.

Porazdelitev
Približno 30–40 % levofloksacina je vezanega na serumske beljakovine. Večkratno odmerjanje 500 mg levofloksacina enkrat na dan je pokazalo zanemarljivo akumulacijo. Zmerna, a predvidljiva akumulacija levofloksacina se pojavi med odmerjanjem 500 mg dvakrat na dan. Ravnotežno stanje je doseženo v 3 dneh.

Prodiranje v tkiva in telesne tekočine:

Prodiranje v sluznico bronhijev in epitelijsko tekočino (ELF)
Najvišji koncentraciji levofloksacina v sluznici bronhijev in epitelijski tekočini po peroralno danem 500 mg odmerku sta znašali 8,3 µg/g oziroma 10,8 µg/ml, doseženi pa sta bili približno 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 µg/g, dosežene pa so bile 4 do 6 ur po dajanju. Koncentracije v pljučih so dosledno presegale koncentracije v plazmi.

Prodiranje v tekočino mehurjev
Najvišje koncentracije levofloksacina, ki so v tekočini mehurjev znašale približno 4,0 in 6,7 µg/ml, so bile dosežene 2 do 4 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 µg/g, po 6 urah 8,2 µg/g in po 24 urah 2,0 µg/g; povprečno razmerje koncentracije prostata/plazma pa je bilo 1,84.

Koncentracija v urinu
Povprečne koncentracije v seču 8 do 12 ur po peroralnem dajanju enega 150 mg, 300 mg ali 500 mg odmerka levofloksacina so znašale 44 mg/l, 91 mg/l, oziroma 200 mg/l.

Presnova
Levofloksacin se presnavlja v zelo majhnem obsegu, pri čemer sta presnovka dezmetil-levofloksacin in levofloksacin-N-oksid. 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 odstranjuje sorazmerno počasi ($t_{½}$: 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.

Linearnost
Farmakokinetika levofloksacina je v območju od 50 do 600 mg linearna.

Bolniki z oslabljenim delovanjem 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 tabela:

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 - 40	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost
Mediane vrednosti letalnega odmerka (LD_{50}), ki so jih ugotovili pri miših in podganah po peroralnem dajanju levofloksacina, so se gibale v območju od 1500 do 2000 mg/kg. Uporaba peroralnega odmerka 500 mg/kg pri opicah ni imela posebnih učinkov razen bruhanja.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov
Enomesečne in šestmesečne raziskave so opravili pri podganah in opicah, ki so jim po cevki dajali zdravilo v želodec. Podgane so v 1-mesečni raziskavi dobivale odmerke 50, 200 in 800 mg/kg/dan ter v 6-mesečni 20, 80 in 320 mg/kg/dan, opice pa v 1-mesečni odmerke 10, 30 in 100 mg/kg/dan ter v 6-mesečni 10, 25 in 62,5 mg/kg/dan.
Pri podganah so bili znaki reakcije na zdravljenje zelo majhni z rahlimi učinki predvsem ob odmerkih 200 mg/kg/dan in več: živali so uživale manj hrane in pojavile so se rahle spremembe hematoloških in biokemičnih parametrov.

Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov ("NOEL") je bila v teh raziskavah 200 mg/kg/dan po 1 mesecu in 20 mg/kg/dan po 6 mesecih.
Toksičnost po peroralni uporabi je bila pri opicah minimalna; pri odmerku 100 mg/kg/dan se je pri nekaterih živalih zmanjšala telesna masa, prišlo je do slinjenja, driske in znižanja pH urina. V 6-mesečni raziskavi niso opazili toksičnih učinkov. Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov je bila 30 mg/kg/dan po 1 mesecu in 62,5 mg/kg/dan po 6 mesecih.

NOEL v šestmesečnih raziskavah je bila pri podganah 20 mg/kg/dan in pri opicah 62,5 mg/kg/dan.

Reproduktivna 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 v intravensko danih odmerkih do 160 mg/kg/dan pri podganah ni deloval teratogeno. Pri kuncih, ki so peroralno dobivali do 50 mg/kg/dan ali intravensko do 25 mg/kg/dan, niso opazili teratogenih učinkov.

Levofloksacin ni vplival na plodnost in njegov edini vpliv na plod je bil upočasnjen razvoj zaradi toksičnih učinkov pri materah.

Genotoksičnost
Levofloksacin ni povzročil genskih mutacij v bakterijskih ali sesalskih celicah, je pa *in vitro* v odsotnosti presnovne aktivacije povzročil kromosomske aberacije v pljučnih celicah kitajskega hrčka pri koncentraciji 100 µg/ml ali več. Testi *in vivo* (mikronukleusni test, test izmenjave sestrskih kromatid, test nepredvidene sinteze DNA, dominantni letalni test) niso pokazali genotoksičnega potenciala.

Fototoksični potencial
Raziskave na miših so po peroralni in intravenski uporabi pokazale, da levofloksacin deluje fototoksično le pri zelo velikih odmerkih. V preizkusu fotomutagenosti levofloksacin ni pokazal genotoksičnega potenciala, v preizkusu fotokancerogenosti pa je zmanjšal razvoj tumorja.

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.

Toksičnost za 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 tablete: mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete: hipromeloza
indigotin (E132)
sončno rumeno FCF (E110)
rdeči železov oksid (E172)
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren PVC/PE/PVDC/aluminijev pretisni omot, pakiran v kartonasto škatlo.
Velikost pakiranj: 1, 5, 7 ali 10 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zareza omogoča prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
153 51 Pallini, Attiki
Grčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2664/10, 1 tbl
5363-I-2665/10, 5 tbl
5363-I-2666/10, 7 tbl
5363-I-2667/10, 10 tbl

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

8.12.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.2.2010