

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Leviaben 250 mg filmsko obložene tablete
Leviaben 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levofloksacina v obliki levofloksacinijevega hemihidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levofloksacina v obliki levofloksacinijevega hemihidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	250 mg filmsko obložene tablete	500 mg filmsko obložene tablete
sončno rumeno FCF (E110)	0,02 mg (mg/tableto)	0,038 mg(mg/tableto)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

250 mg filmsko obložene tablete so podolgovate, izbočene tablete rožnate barve, z razdelilno zarezo, velikosti 13,7 mm x 6,7 mm in debeline 3,8 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

500 mg filmsko obložene tablete so podolgovate, izbočene tablete oranžne barve, z razdelilno zarezo, velikosti 19,3 mm x 7,8 mm in debeline 5,0 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- Akutni pielonefritis in zapletene okužbe sečil (glejte poglavje 4.4).
- Kronični bakterijski prostatitis.
- Inhalacijski antraks: profilaksa in zdravljenje po izpostavitvi (glejte poglavje 4.4).

Leviaben se lahko uporablja za spodaj omenjene indikacije samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna.

- Akutni bakterijski sinuzitis.
- Akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno z bronhitisom.
- Zunaj bolnišnična pljučnica.
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv.
- Nezapleteni cistitis (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Leviaben se lahko uporabi tudi za dokončanje zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je bil v začetnem obdobju zdravljenja z intravenozno obliko levofloksacina dosežen napredek.

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih zdravil.

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Zdravilo Leviaben se lahko uporabi tudi za dokončanje zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je bil v začetnem obdobju zdravljenja z intravenozno obliko levofloksacina dosežen napredek; ker sta parenteralna in peroralna oblika bioekvivalentni, je mogoče uporabiti isti odmerek.

Odmerjanje

Za odmerjanje levofloksacina veljajo naslednja priporočila:

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

indikacija	dnevno odmerjanje (glede na resnost)	trajanje zdravljenja (glede na resnost)
akutni bakterijski sinuzitis	500 mg enkrat/dan	10–14 dni
akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno z bronhitisom	500 mg enkrat/dan	7–10 dni
Zunaj bolnišnična pljučnica	500 mg enkrat ali dvakrat/dan	7–14 dni
akutni pielonefritis	500 mg enkrat/dan	7–10 dni
zapletene okužbe sečil	500 mg enkrat/dan	7–14 dni
nezapleteni cistitis	250 mg enkrat/dan	3 dni
kronični bakterijski prostatitis	500 mg enkrat/dan	28 dni
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg enkrat ali dvakrat/dan	7–14 dni
inhalacijski antraks	500 mg enkrat/dan	8 tednov

Posebne skupine bolnikov

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

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

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

Okvarjeno delovanje jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno, ker se levofloksacin v jetih ne presnavlja v pomembni meri in se v glavnem izloča skozi ledvice.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je treba odmerek prilagoditi le v primeru spremenjenega delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4, Tendinitis in pretrganje tetive in Podaljšanje intervala QT).

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

Levofloksacin je kontraindiciran pri otrocih in odrasčajočih mladostnikih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Tablete Leviaben je treba pogoltniti brez drobljenja in z dovolj tekočine. Za prilagoditev odmerka jih je mogoče prelomiti po razdelilni zarezi. Tablete se lahko zaužijejo s hrano ali med enim in drugim obrokom. Tablete Leviaben je treba vzeti vsaj dve uri pred ali dve uri po jemanju železovih soli, cinkovih soli, antacidov, ki vsebujejo magnezij ali aluminij, ali didanozina (le oblike didanozina, ki kot pufer vsebujejo aluminij ali magnezij) in sukralfata, ker se sicer lahko zmanjša absorpcija (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Tablete levofloksacina se ne smejo uporabljati:

- pri bolnikih, preobčutljivih na učinkovino, druge kinolone ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z epilepsijo,
- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli težave s tetivami zaradi jemanja fluorokinolonov,
- pri otrocih in odrasčajočih mladostnikih,
- med nosečnostjo,
- pri doječih ženskah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabi levofloksacina se je treba izogibati pri bolnikih, pri katerih so se v preteklosti med uporabo zdravil, ki vsebujejo kinolone ali fluorokinolone, pojavili resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje teh bolnikov z levofloksacinom se sme uvesti le v primeru, da ni drugih možnosti zdravljenja, in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

Proti meticilinu odporen *S. aureus* je zelo verjetno odporen tudi na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom. Levofloksacina zato ne priporočamo za zdravljenje znanih okužb z MRSA ali ob sumu nanje, razen če so laboratorijski rezultati potrdili občutljivost organizma na levofloksacin (in antibiotiki, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje okužb z MRSA, niso primerni).

Levofloksacin se lahko uporablja za zdravljenje akutnega bakterijskega sinuzitisa in akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa, ko so bile te okužbe ustrezno diagnosticirane.

Odpornost *E. coli* – najpogostejšega povzročitelja okužb urinarnega trakta – na fluorokinolone je v Evropski uniji različna. Zdravnikom svetujemo, da upoštevajo lokalno prevalenco odpornosti *E. coli* na fluorokinolone.

Inhalacijski antraks: uporaba pri ljudeh temelji na *in vitro* podatkih o dovzetnosti *Bacillus anthracis* in na eksperimentalnih podatkih na živalih, skupaj z omejenimi podatki na ljudeh. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalna in/ali mednarodna priporočila za zdravljenje antraksa.

Dolgotrajni, onesposablajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so, neodvisno od njihove starosti in obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih neželenih učinkov, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati (mišično-skeletni sistem, živčevje, duševno zdravje in čutila).

Zdravljenje z levofloksacinom je treba prenehati takoj ob prvih znakih ali simptomih kakršnih koli resnih neželenih učinkov, bolniku pa je treba svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ki mu je zdravilo predpisal.

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tendinitis in ruptura kite

Tendinitis in ruptura kite (zlasti, a ne izključno, Ahilove tetive), včasih obojestransko, se lahko pojavita že v 48 urah po začetku zdravljenja s kinoloni in fluorokinoloni, o njiju pa so poročali tudi še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in rupturo kite je povečano pri starejših bolnikih, , bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi organi, pri bolnikih, ki prejemajo dnevne odmerke 1000 mg levofloksacina in pri tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Sočasni uporabi kortikosteroidov se je zato treba izogibati.

Ob prvem znaku tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje) je treba zdravljenje z levofloksacinom, prenehati in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Prizadeto okončino ali okončine je treba ustrezno oskrbeti (npr. imobilizacija). Če se pojavijo znaki tendinopatije, se ne sme uporabiti kortikosteroidov.

Mioklonus

Pri bolnikih, ki so prejeli levofloksacin, so poročali o primerih mioklonusa (glejte poglavje 4.8). Tveganje za mioklonus je večje pri starejših bolnikih in pri bolnikih z okvaro ledvic, če odmerek levofloksacina ni prilagojen glede na očistek kreatinina. Levofloksacin je treba takoj prenehati uporabljati ob prvem pojavu mioklonusa in uvesti ustrezno zdravljenje.

Aortna anevrizma in disekcija ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo, zlasti pri starejših bolnikih, in za regurgitacijo aortne in mitralne zaklopke po prejemu fluorokinolonov. Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali prirojene bolezni srčne zaklopke ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije ali bolezni srčne zaklopke, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija

- tako za aortno anevrizmo in disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis) ali dodatno
- za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. vaskularne bolezni, kot so Takayasujev arteritis ali velikocelični arteritis ali znana ateroskleroza ali Sjögrenov sindrom) ali dodatno
- za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. infektivni endokarditis),

se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

Tveganje za aortno anevrizmo in disekcijo ter njuno rupturo se lahko poveča tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi.

Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v primeru akutne dispneje, novega pojava palpitacij srca ali razvoja edema trebuha ali spodnjih okončin.

Bolezen, povezana s Clostridium difficile

Driska (zlasti če je huda, dolgotrajna in/ali krvava) med zdravljenjem z levofloksacinom ali po njem (vključno še nekaj tednov po zaključku zdravljenja) lahko pomeni bolezen, povezano s *Clostridium difficile* (CDAD – *Clostridium difficile*-associated disease). CDAD lahko glede na resnost niha od blage do življenjsko ogrožajoče. Najhujša oblika te bolezni je psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.8), zato je pomembno, da na to diagnozo pomislite pri bolnikih, ki imajo med zdravljenjem z levofloksacinom ali po njem hudo drisko. Če obstaja sum na CDAD ali je ta diagnoza potrjena, je treba uporabo levofloksacina takoj prekiniti, bolniku pa brez odlašanja uvesti primerno zdravljenje. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takšnih kliničnih okoliščinah kontraindicirana.

Bolniki, nagnjeni h konvulzijam

PI_Text087896_1	- Updated:	Page 5 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kinoloni lahko povzročajo konvulzije in znižajo prag zanje. Levofloksacin je kontraindiciran pri bolnikih z epilepsijo v anamnezi (glejte poglavje 4.3) in ga moramo tako kot druge kinolone izredno previdno uporabljati pri bolnikih z nagnjenostjo h konvulzijam ali pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo z učinkovinami, ki znižujejo prag za konvulzije, kakršno je npr. teofilin (glejte poglavje 4.5). Če se pojavijo konvulzije (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 morajo taki bolniki jemati levofloksacin, je treba pri njih nadzorovati možnost pojava hemolize.

Bolniki z okvaro ledvic

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

Preobčutljivostne reakcije

Levofloksacin lahko povzroči resne, tudi smrtno nevarne preobčutljivostne reakcije (npr. od angioedema pa vse do anafilaktičnega šoka), ki se občasno pojavijo po začetnem odmerku (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo takoj prekiniti z zdravljenjem in obvestiti svojega ali dežurnega zdravnika, ki bo začel z izvajanjem ustreznih nujnih ukrepov.

Hudi kožni neželeni učinki

Med zdravljenjem z levofloksacinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN, znano tudi kot Lyellov sindrom), Stevens- Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Ob času predpisovanja zdravila je bolnike potrebno seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij ter jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšne reakcije, je zdravljenje z levofloksacinom takoj potrebno prekiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Če se pri bolniku med uporabo levofloksacina pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS, TEN ali DRESS, tak bolnik nikoli več ne sme prejeti levofloksacina.

Disglikemija

Tako kot pri ostalih kinolonih so pri levofloksacinu poročali o motnjah vrednosti glukoze v krvi, vključno s hiperglikemijo in hipoglikemijo, te motnje so bile pogostejše pri starejših osebah, zlasti pri diabetičnih bolnikih, ki sočasno jemljejo peroralni antidiabetik (npr. glibenklamid) ali uporabljajo inzulin. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo redno spremljati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

Če bolnik navaja motnjo glukoze v krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Leviaben takoj prekiniti in razmisliti o drugem, nefluorokinolonskem protibakterijskem zdravljenju.

Preprečitev fotosenzitivnosti

Pri levofloksacinu so poročali o fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da se bolniki med zdravljenjem ali 48 h po zdravljenju po nepotrebnem ne izpostavljajo močni sončni svetlobi ali umetnim virom žarkov UV (npr. UV-svetilke, solariji), da preprečijo fotosenzitivnostne reakcije.

Bolniki, zdravljeni z antagonisti vitamina K

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

Psihotične reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali kinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o pojavu psihotičnih reakcij. V zelo redkih primerih so se psihotične reakcije stopnjevale vse do pojava samoogrožajočega

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vedenja in samomorilnih misli – včasih tudi po samo enkratnem odmerku levofloksacina (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavijo psihotične reakcije, je treba levofloksacin ob njihovih prvih znakih ali simptomih takoj prenehati uporabljati in bolnikom naročiti, naj se za nasvet obrnejo na zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo. Razmisliti je treba o drugem, nefluorokinolonskem protibakterijskem zdravljenju in ustrezno ukrepati.

Previdnost se priporoča ob uporabi levofloksacina pri psihotičnih bolnikih ali pri bolnikih s psihiatrično boleznijo v anamnezi.

Podaljšanje intervala QT

Fluorokinolone, vključno z levofloksacinom, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, npr. pri:

- sindromu prirojenega podaljšanega intervala QT,
- sočasni uporabi zdravil, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmikov iz skupine IA in III, tricikličnih antidepresivih, makrolidih, antipsihotikov),
- nekorigitiranem neravnovesju elektrolitov (npr. pri hipokaliemiji, hipomagneziemiji),
- boleznih srca (npr. srčnem popuščanju, miokardnem infarktu, bradikardiji).

Starejši bolniki in ženske so lahko bolj občutljivi na zdravila, ki podaljšajo interval QTc. Zato je ob uporabi fluorokinolonov, vključno z levofloksacinom, pri tej populaciji potrebna previdnost (glejte poglavja 4.2 Starejši bolniki, 4.5, 4.8, in 4.9).

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so poročali o primerih senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipestezija, disestezija ali šibkost. Bolnikom, ki se zdravijo z levofloksacinom je treba svetovati, da morajo pred nadaljevanjem zdravljenja obvestiti zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečina, žarenje, mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost, da se prepreči razvoj potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Hepatobiliarne motnje

Ob jemanju levofloksacina so bili opisani primeri jetrne nekroze, vključno z usodno jetrno odpovedjo, v glavnem pri bolnikih z resnimi primarnimi obolenji, npr. sepsa (glejte poglavje 4.8). V primeru, da se pojavijo znaki in simptomi nastanka jetrnega obolenja, kot so anoreksija, zlatenica, temno obarvan urin, srbenje ali boleč abdomen, je treba bolniku svetovati, da prekine z zdravljenjem in o tem obvesti svojega zdravnika.

Poslabšanje miastenije gravis

Fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, blokirajo živčno-mišični prenos in pri bolnikih z miastenijo gravis lahko poslabšajo šibkost mišic. V obdobju po prihodu zdravila na trg je bila uporaba fluorokinolonov pri bolnikih z miastenijo gravis povezana z resnimi neželenimi učinki, vključno s smrtjo in potrebo po dihalni podpori. Levofloksacina ne priporočamo bolnikom z miastenijo gravis v anamnezi.

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali kakršnikoli učinki na očeh, se je treba nemudoma posvetovati s specialistom za oči (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Superinfekcije

Uporaba levofloksacina, zlasti dolgotrajna, lahko povzroči prekomerno rast odpornih organizmov. Če med zdravljenjem pride do superinfekcije, je treba ustrezno ukrepati.

Vpliv na laboratorijske teste

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki jemljejo levofloksacin, lahko testi ugotavljanja prisotnosti opiatov v urinu dajo lažne pozitivne rezultate. Za potrditev prisotnosti opiatov je morda treba uporabiti bolj specifično metodo.

Levofloksacin lahko zavira rast *Mycobacterium tuberculosis*, zato so pri bakteriološki diagnostiki tuberkuloze rezultati lahko lažno negativni.

Akutni pankreatitis

Bolnikom, ki jemljejo levofloksacin, se lahko pojavi akutni pankreatitis. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi akutnega pankreatitisa. Če se bolniku pojavi navzea, splošno slabo počutje, nelagodje v trebuhu, akutne bolečine v trebuhu ali bruhanje, mora takoj obiskati zdravnika. V primeru suma na akutni pankreatitis je treba zdravljenje z levofloksacinom prekiniti; če je akutni pankreatitis potrjen, se zdravljenja z levofloksacinom ne sme znova začeti. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Bolezni krvi

Med zdravljenjem z levofloksacinom se lahko pojavi odpoved kostnega mozga, vključno z levkopenijo, nevtropenijo, pancitopenijo, hemolitično anemijo, trombocitopenijo, aplastično anemijo ali agranulocitozo (glejte poglavje 4.8). V primeru suma na katero od teh krvnih bolezni je treba spremljati krvno sliko. V primeru nenormalnih izvidov je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z levofloksacinom.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na delovanje levofloksacina

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

Sočasna uporaba tablet levofloksacina s solmi železa, solmi cinka, antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij, ali z didanozinom (samo oblike didanozina, ki kot pufer vsebujejo aluminij ali magnezij), zelo zmanjša absorpcijo levofloksacina. Sočasna uporaba fluorokinolonov z multivitaminskimi pripravki, ki vsebujejo cink, naj bi zmanjšala njihovo peroralno absorpcijo. Priporočljivo je, da bolniki 2 uri pred zaužitjem tablet levofloksacina in 2 uri po tem ne jemljejo pripravkov, ki vsebujejo dvo- ali trivalentne katione, npr. soli železa, soli cinka, 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 učinek na peroralno absorpcijo levofloksacina.

Sukralfat

Biološka uporabnost tablet levofloksacina se ob zaužitju s sukralfatom značilno 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 med sočasno uporabo kinolonov ter teofilina, nesteroidnih protivnetnih zdravil in drugih zdravil, ki znižujejo prag za konvulzije, ta prag izrazito zniža.

Koncentracije levofloksacina so bile v prisotnosti fenbufena za približno 13 % večje kot tedaj, ko je bil levofloksacin uporabljen sam.

Probenecid in cimetidin

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Probenecid in cimetidin statistično značilno vplivata na izločanje 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, testiranih v študiji, je zelo malo verjetno, da bi bile statistično značilne razlike v kinetiki tudi klinično pomembne.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi levofloksacina in učinkovin, ki vplivajo na sekrecijo v ledvičnih tubulih, npr. probenecida in cimetidina, še posebej pri bolnikih z okvaro ledvic.

Druge pomembne informacije

Klinično farmakološke študije so pokazale, da na farmakokinetiko levofloksacina ni klinično pomembno vplivala hkratna uporaba z nobenim od naslednjih zdravil: kalcijevim karbonatom, digoksinom, glibenklamidom, ranitidinom.

Učinek levofloksacina na delovanje drugih zdravil

Ciklosporin

Razpolovni čas ciklosporina se je med sočasno uporabo levofloksacina 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. Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K, je zato treba nadzirati 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 dobivajo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmike iz skupine IA in skupine III, triciklične antidepresive, makrolide, antipsihotike) (glejte poglavje 4.4, Podaljšanje intervala QT).

Druge pomembne informacije

V študiji farmakokinetičnih interakcij levofloksacin ni vplival na farmakokinetiko teofilina (ki je substrat za CYP1A2), kar kaže na to, da levofloksacin ni zaviralec CYP1A2.

Druge oblike interakcij

Hrana

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Levofloksacin je kontraindiciran med dojenjem. Ni dovolj podatkov o izločanju levofloksacina v materino mleko, vendar se drugi fluorokinoloni izločajo v materino mleko. Ker ni podatkov pri človeku in ker je eksperimentalno ugotovljeno tveganje, da fluorokinoloni poškodujejo sklepnih

PI_Text087896_1	- Updated:	Page 9 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

hrustanec rastočega organizma, doječe ženske levofloksacina ne smejo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Pri podganah levofloksacin ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Leviaben ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri neželeni učinki (npr. omotica/vrtoglavica, zaspanost, motnje vida) lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja in so torej nevarni v okoliščinah, v katerih so te sposobnosti posebej pomembne (npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev).

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene informacije temeljijo na podatkih iz kliničnih študij pri več kot 8300 bolnikih in na obširnih izkušnjah v obdobju trženja.

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	pogosti	občasni	redki	neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba, vključno s kandidozo patogena rezistenca		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija eozinofilija	trombocitopenija nevtropenija	odpoved kostnega mozga, vključno z aplastično anemijo, pancitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			angioedem preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)	anafilaški šok ^a anafilaškoidni šok ^a (glejte poglavje 4.4)
Bolezni endokrinega sistema			sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	hipoglikemija, zlasti pri	hiperglikemija (glejte poglavje 4.4)

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			diabetičnih bolnikov, hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4)	
Psihiatrične motnje*	nespečnost	anksioznost zmedenost nervoza	psihotične reakcije (z npr. halucinacijami, paranojo) depresija agitiranost nenormalne sanje nočne more delirij	psihotične reakcije s samoogrožajočim vedenjem, vključno s samomorilnimi mislimi ali poskusom samomora (glejte poglavje 4.4) manija
Bolezni živčevja*	glavobol omotica	zaspanost tremor motnje okusa	konvulzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4) parestezija slabšanje spomina	periferna senzorična nevropatija (glejte poglavje 4.4) periferna senzorično-motorična nevropatija (glejte poglavje 4.4) parozmija, vključno z anozmijo diskinezija ekstrapiramidne motnje agevzija sinkopa benigna intrakranialna hipertenzija mioklonus
Očesne bolezni*			motnje vida, kot je zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)	prehodna izguba vida (glejte poglavje 4.4), uveitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta *		vrtočevica	tinitus	izguba sluha okvara sluha

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Srčne bolezni**			tahikardija, palpitacije	ventrikularna tahikardija, ki lahko privede do srčnega zastoja ventrikularna aritmija in torsade de pointes (predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
Žilne bolezni**	<u>Nanaša se le na i.v. obliko:</u> flebitis		hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		bronhospazem alergijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	driska bruhanje navzea	bolečina v trebuhu dispepsija flatulenca konstipacija		krvava driska, ki lahko v zelo redkih primerih nakazuje enterokolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom (glejte poglavje 4.4) pankreatitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti jetrnih encimov (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	zvišana vrednost bilirubina v krvi		zlatenica in hude poškodbe jeter, vključno z usodnimi primeri akutne odpovedi jeter, v glavnem pri bolnikih z resnimi primarnimi obolenji (glejte poglavje 4.4) hepatitis
Bolezni kože in podkožja ^b		izpuščaj pruritus urtikarija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		prekomerno znojenje	(DRESS) (glejte poglavje 4.4) medikamentni fiksni eksantem	multiformni eritem fotosenzitivna reakcija (glejte poglavje 4.4) levkocitoklastični vaskulitis stomatitis hiperpigmentacija kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		artralgija mialgija	bolezni 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) ruptura ligamenta ruptura mišice artritis
Bolezni sečil		zvišana vrednost kreatinina v krvi	akutna odpoved ledvic (npr. zaradi intersticijskega nefritisa)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	<u>Nanaša se le na i.v. obliko:</u> reakcija na mestu infuzije (bolečina, pordelost)	astenija	zvišana telesna temperatura	bolečine (vključno z bolečinami v hrbtu, v prsih in okončinah)

^a Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije se včasih lahko pojavijo že po prvem odmerku.

^b Mukokutane reakcije se včasih lahko pojavijo že po prvem odmerku.

*V povezavi z uporabo kinolonov ali fluorokinolonov, v nekaterih primerih neodvisno od obstoječih dejavnikov tveganja, so poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkov zdravila, ki so vplivali na različne organske sisteme in čutila, včasih na več hkrati (vključno z učinki, kot so tendinitis, ruptura kite, artralgija, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo in nevralgijo, utrujenost, psihiatrični simptomi (vključno z motnjami spanja, anksioznostjo, napadi panike, depresijo in samomorilnimi mislimi), motnje spomina in koncentracije ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

** Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.4).

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Glede na študije toksičnosti na živalih oz. klinično farmakološke študije s supratrapevtskimi odmerki so najpomembnejši znaki, ki jih je mogoče pričakovati po akutnem prevelikem odmerjanju tablet levofloksacina, učinki na osrednje živčevje, npr. zmedenost, omotica, motnje zavesti in konvulzije, podaljšanje intervala QT in učinki na prebavila, npr. navzea in erozije sluznice.

Med uporabo po prihodu zdravila na trg so ugotovili učinke na osrednje živčevje, vključno z zmedenostjo, konvulzijami, mioklonusom, halucinacijami in tremorjem.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti za podaljšanje intervala QT je treba uvesti 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 sintetično protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov in je S(-) enantiomer racemne učinkovine ofloksacin.

Mehanizem delovanja

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

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

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

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti levofloksacinu se razvije v stopenjskem procesu, in sicer z mutacijami na ciljnih mestih v obeh topoizomerazah tipa II, DNA girazi in v topoizomerazi IV. Na občutljivost na levofloksacin lahko vplivajo tudi drugi mehanizmi odpornosti, kot so neprepustnost oz. zmanjšana prepustnost celične membrane za antibiotik (pogosta pri *Pseudomonas aeruginosa*) in aktivno izčrpavanje antibiotika iz bakterijske celice z aktivnim transportom.

Ugotovljena je navzkrižna odpornost med levofloksacinom in drugimi fluorokinoloni. Zaradi mehanizma delovanja na splošno ni nobene navzkrižne odpornosti med levofloksacinom in drugimi vrstami protibakterijskih zdravil.

Mejne vrednosti

Priporočene (po EUCAST-u) mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za levofloksacin, ki ločijo občutljive organizme od občutljivih organizmov pri povečani izpostavljenosti ter občutljive organizme pri povečani izpostavljenosti od odpornih organizmov, so navedene v spodnji tabeli za ugotavljanje MIK (mg/l).

Klinične mejne vrednosti MIK za levofloksacin po EUCAST-u (verzija 10.0, 1.1.2020):

Patogeni mikroorganizmi	občutljivi	odporni
<i>Enterobacterales</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaza negativni stafilokoki	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus skupin A, B, C, G</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
PK-PD (mejne vrednosti, neodvisne od vrste)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

1. Le nekomplirane okužbe urinarnega trakta.
2. O občutljivosti je mogoče sklepati na podlagi občutljivosti za ciprofloksacin.

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. V primeru razširjene lokalne odpornosti je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če se izkaže, da je pričakovana korist zdravljenja v vsaj nekaj primerih okužb vprašljiva.

Običajno občutljive vrste

aerobne po Gramu pozitivne bakterije

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus, občutljiv za meticilin
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, skupina C in G

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

aerobne po Gramu negativne bakterije

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
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 je pridobljena odpornost lahko težava

aerobne po Gramu pozitivne bakterije

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus, odporen na meticilin#
na koagulazo negativen *Staphylococcus spp*

aerobne po Gramu negativne bakterije

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

anaerobne bakterije

Bacteroides fragilis

Naravno odporni sevi

aerobne po Gramu pozitivne bakterije

Enterococcus faecium

Na meticilin odporni *S. aureus* je zelo verjetno odporen tudi proti fluorokinolonom, vključno z levofloksacinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Hrana le malo vpliva na absorpcijo levofloksacina.

PI_Text087896_1	- Updated:	Page 16 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Stanje dinamičnega ravnovesja so dosegli v 48 urah po odmerjanju 500 mg enkrat ali dvakrat na dan.

Porazdelitev

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

Povprečni volumen porazdelitve levofloksacina je približno 100 l po enkratnem in večkratnem 500 mg odmerku, kar kaže na obsežno porazdelitev v telesnih tkivih.

Prodiranje v tkiva in telesne tekočine:

Dokazano je, da levofloksacin prodira v bronhialno sluznico, epiteljsko tekočino, alveolarne makrofage, pljuča, kožo (vodeni mehur), prostato in urin. Levofloksacin slabo prodira v cerebrospinalno tekočino (likvor).

Biotransformacija

Levofloksacin se presnovi v zelo majhni meri; presnovka sta dezmetil-levofloksacin in levofloksacin N-oksidi. Ta dva presnovka predstavljata < 5 % odmerka in se izločata z urinom. Levofloksacin je stereokemično stabilen in ni podvržen kiralni inverziji.

Izločanje

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

Povprečni navidezni celotni telesni očistek levofloksacina po enkratnem 500 mg odmerku 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 območju od 50 do 1000 mg linearna.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično odpovedjo

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

Farmakokinetika pri bolnikih z ledvično odpovedjo 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

Starejši bolniki

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 je pri moških in ženskah 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 enkratnih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

PI_Text087896_1	- Updated:	Page 17 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Levofloksacin ni imel škodljivega delovanja na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganah; edini učinek na zarodkih je bil zakasnen razvoj zaradi toksičnosti levofloksacina za mater.

Levofloksacin ne povzroča genskih mutacij v bakterijskih ali sesalskih celicah, vendar pa povzroča kromosomske aberacije *in vitro* v celicah pljuč kitajskega hrčka. Ti učinki so posledica zaviranja topoizomeraze II. Testi *in vivo* (mikronukleusni test, izmenjave sestrskih kromatid, nenačrtna sinteza DNA, dominantni letalni test) niso pokazali genotoksičnega potenciala.

Študije na miših so pokazale, da je levofloksacin fototoksičen le pri zelo visokih odmerkih. S fotomutagenskim testom so pokazali, da levofloksacin nima genotoksičnega potenciala, s študijo fotokarcinogenosti pa, da zmanjša razvoj tumorjev.

Tako kot drugi fluorokinoloni tudi levofloksacin vpliva na hrustanec (povzroča mehurje in votline) pri podganah in psih. Te ugotovitve so bile izrazitejše pri mladih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
krospovidon (vrsta A)
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 4000
indigotin (E132)
sončno rumeno FCF (E110)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172) (*samo za jakost 500 mg*)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija - Al folija): 1, 5, 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

1.3.1	Levofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02018/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.7.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 17.10.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 1. 2025