

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Fovelid[®], 250 mg, филм таблете

Fovelid[®], 500 mg, филм таблете

ИНН: levofloksacin

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Fovelid, 250 mg, филм таблете

Једна филм таблета садржи 250 mg левофлоксацина (у облику левофлоксацин, хемихидрата).

Fovelid, 500 mg, филм таблете

Једна филм таблета садржи 500 mg левофлоксацина (у облику левофлоксацин, хемихидрата).

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: боја *Sunset Yellow FCF* (E110).

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблета.

Fovelid, 250 mg, филм таблете: дугуљасте, биконвексне филм таблете ружичасте боје, са подеоном линијом на једној страни.

Fovelid, 500 mg, филм таблете: дугуљасте, биконвексне филм таблете наранџасте боје, са подеоном линијом на једној страни.

Таблета се може поделити на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Лек Fovelid је индикован код одраслих особа за лечење следећих инфекција (видети одељке 4.4 и 5.1):

- Акутни пијелонефритис и компликоване инфекције уринарног тракта (видети одељак 4.4);
- Хронични бактеријски простатитис;
- Инхалациони антракс: профилакса након излагања узрочнику и лечење (видети одељак 4.4).

За терапију инфекција наведених у наставку левофлоксацин треба да се користи само када се не могу користити други антибиотици који се обично препоручују за лечење ових инфекција:

- Акутни бактеријски синуситис;
- Акутна егзацербација хроничне опструктивне болести плућа укључујући бронхитис;
- Ванболничка пнеумонија;
- Компликоване инфекције коже и меких ткива;

- Некомпликовани циститис (видети одељак 4.4).

Лек Fovelid, филм таблете, такође може да се користи у наставку терапије код пацијената код којих је дошло до побољшања након иницијалне примене интравенског левофлуксацина.

Треба узети у обзир званичне препоруке о правилној употреби антибиотика.

4.2. Дозирање и начин примене

Лек Fovelid, филм таблете, се примењује једном или два пута дневно. Доза лека зависи од врсте и тежине инфекције, као и од осетљивости бактерије за коју се претпоставља да је узročник инфекције.

Лек Fovelid, филм таблете, такође може да се користи у наставку терапије код пацијената код којих је дошло до побољшања након иницијалне примене интравенског левофлуксацина; с обзиром на то да постоји биоеквивалентност између интравенског и оралног облика, може се користити исто дозирање.

Дозирање

Могу се дати следеће препоруке о дозирању лека Fovelid:

Дозирање код пацијената са очуваном функцијом бубрега (клиренс креатинина $>50 \text{ mL/min}$):

Индикације	Дневна доза (у зависности од тежине инфекције)	Трајање терапије (у зависности од тежине инфекције)
Акутни бактеријски синуситис	500 mg, једном дневно	10-14 дана
Акутна егзацербација хроничне опструктивне болести плућа укључујући бронхитис	500 mg, једном дневно	7-10 дана
Ванболничка пнеумонија	500 mg, једном или два пута дневно	7-14 дана
Акутни пијелонефритис	500 mg, једном дневно	7-10 дана
Компликоване инфекције уринарног тракта	500 mg, једном дневно	7-14 дана
Некомпликовани циститис	250 mg, једном дневно	3 дана
Хронични бактеријски простатитис	500 mg, једном дневно	28 дана
Компликоване инфекције коже и меких ткива	500 mg, једном или два пута дневно	7-14 дана
Инхалациони антракс	500 mg, једном дневно	8 недеља

Посебне популације

Пацијенти са оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина $\leq 50 \text{ mL/min}$):

	Режим дозирања		
	250 mg/24 сата	500 mg/24 сата	500 mg/12 сати
Клиренс креатинина	<i>прва доза: 250 mg</i>	<i>прва доза: 500 mg</i>	<i>прва доза: 500 mg</i>
20-50 mL/min	<i>затим: 125 mg/24</i>	<i>затим: 250 mg/24</i>	<i>затим: 250 mg/12</i>

	сата	сата	сати
10-19 mL/min	затим: 125 mg/48 сати	затим: 125 mg/24 сата	затим: 125 mg/12 сати
<10 mL/min (укључујући и хемодијализу и CAPD) ¹	затим: 125 mg/48 сати	затим: 125 mg/24 сата	затим: 125 mg/24 сата

¹Нису потребне додатне дозе након хемодијализе или континуиране амбулантне перитонеалне дијализе (CAPD).

Пацијенти са оштећењем функције јетре

Није потребно прилагођавање дозе, с обзиром на то да се левофлоксацин не метаболише у значајној мери у јетри и излучује се углавном путем бубрега.

Старији пацијенти

Није потребно прилагођавање дозе код старијих пацијената, осим ако постоји оштећење функције бубрега (видети одељак 4.4 – „Тендинитис и руптуре тетива” и „Продужење QT интервала”).

Педијатријска популација

Левофлоксацин је контраиндикован код деце и адолесцената у периоду раста (видети одељак 4.3).

Начин примене

Таблету треба прогутати целу, без претходног мрвљења и са довољном количином течности. Таблете се могу поделити на пола дуж подеоне линије како би се унела одговарајућа доза лека. Лек се може узимати током или између оброка. Таблете треба узети најмање 2 сата пре или 2 сата након узимања препарата који садрже соли гвожђа, соли цинка, антацида који садрже магнезијум или алуминијум, или диданозина (само формулације диданозина које садрже супстанце за пуфровање са алуминијумом или магнезијумом), као и примене сукралфата, с обзиром на то да може доћи до смањења ресорпције лека (видети одељак 4.5).

4.3. Контраиндикације

Употреба левофлоксацина је контраиндикована:

- код пацијената који су преосетљиви на левофлоксацин, друге хинолоне или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1;
- код пацијената са епилепсијом;
- код пацијената са обољењима тетива повезаних са употребом флуорохинолона у анамнези;
- код деце и адолесцената у периоду раста;
- током трудноће;
- код жена које доје.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Примену левофлоксацина треба избегавати код пацијената који су раније имали озбиљне нежељене реакције када су користили лекове који садрже хинолоне или флуорохинолоне (видети одељак 4.8).

Лечење ових пацијената левофлоксацином се може започети само ако нема других терапијских могућности и након пажљиве процене односа користи и ризика (видети такође одељак 4.3).

Ризик од појаве резистенције

Веома је вероватно да су метицилин-резистентни сојеви *S. aureus*-а резистентни и на деловање флуорохинолона, па самим тим и на левофлоксацин. Из тог разлога се не препоручује примена левофлоксацина код MRSA инфекција које су дијагностиковане или на које се сумња, осим у случајевима лабораторијске потврде осетљивости микроорганизама на дејство левофлоксацина (и када се из неких разлога не могу примењивати антибиотици који се уобичајено прописују за лечење MRSA инфекција).

Левофлоксацин се може користити у терапији акутног бактеријског синуситиса и акутне егзацербације хроничног бронхитиса, када су ове инфекције адекватно дијагностиковане.

Резистенција *E. coli* (најчешћег патогена који узрокује инфекције уринарног тракта) на флуорохинолоне варира у европским земљама. Лекарима се саветује да узму у обзир локалне преваленце резистенције *E. coli* на флуорохинолоне.

Инхалациони антракс: примена левофлоксацина код људи је базирана на *in vitro* испитивањима осетљивости *Bacillus anthracis* и испитивањима на животињама, уз ограничене податке који се односе на хуману популацију. Примена лека треба да буде у складу са националним и/или интернационалним смерницама за терапију антракса.

Дуготрајне, онеспособљавајуће и потенцијално иреверзибилне озбиљне нежељене реакције
Веома ретки случајеви дуготрајних (који трају месецима или годинама), онеспособљавајућих и потенцијално иреверзибилних озбиљних, нежељених реакција, које захватају различите, понекад и вишеструке системе органа (мишићно-коштани, неуролошки, психијатријски и поремећаји чула), пријављени су код пацијената који су примали хинолоне и флуорохинолоне независно од њихове старости и већ постојећих фактора ризика. Терапију левофлоксацином треба прекинути одмах након првих знакова или симптома озбиљних нежељених реакција, а пацијенте треба саветовати да се обрате свом лекару.

Тендинитис и руптура тетива

Тендинитис и руптура тетиве (нарочито Ахилове, али и других), понекад билатерални, могу се јавити већ у року од 48 сати од почетка терапије хинолонима и флуорохинолонима, а њихова појава је забележена чак и до неколико месеци након престанка терпије. Ризик од тендинитиса и руптуре тетиве повећан је код старијих пацијената, пацијената са оштећењем функције бубрега, пацијената са пресађеним солидним органима, код пацијената који примају више од 1000 mg левофлоксацина дневно и оних који су на истовременој терапији кортикостероидима. Стога истовремену примену кортикостероида треба избегавати.

Код првог знака тендинитиса (нпр. болног отицања, упале), треба прекинути терапију левофлоксацином и размотрити другу терапијску опцију. Захваћени(е) екстремитет(е) треба лечити на одговарајући начин (нпр. имобилизацијом). Ако се појаве знаци тендинопатије, не треба примењивати кортикостероиде.

Миоклонус

Код пацијената који су били на терапији левофлоксацином забележени су случајеви миоклонуса (видети одељак 4.8). Ризик од појаве миоклонуса повећан је код старијих особа, као и код пацијената са оштећењем функције бубрега, уколико доза левофлоксацина није прилагођена према клиренсу креатинина. При првој појави миоклонуса потребно је одмах прекинути примену левофлоксацина и започети одговарајуће лечење.

Болест повезана са *Clostridium difficile*

Дијареја, посебно ако је тешка, упорна и/или са траговима крви, која се појављује током или након лечења левофлоксацином (укључујући неколико недеља након терапије), може да указује на обољење повезано са *Clostridium difficile* (енгл. *Clostridium difficile-associated disease*, CDAD). Ово обољење према тежини може да се креће од благог до животно угрожавајућег, а његов најтежи облик је псеудомембранозни колитис (видети одељак 4.8). Стога је веома важно

да се размотри ова дијагноза код пацијената код којих се развије озбиљна дијареја током или по завршетку терапије левофлоксацином. Уколико се посумња на CDAD или уколико је потврђен, треба одмах престати са применом левофлоксацина и без одлагања започети са спровођењем одговарајуће терапије. У том клиничком стању контраиндиковани су лекови који инхибирају перисталтику.

Пацијенти склони епилептичним нападима

Хинолони могу смањити праг за настанак конвулзија и да на тај начин буду окидач за епилептични напад. Левофлоксацин је контраиндикован код пацијената са епилепсијом у анамнези (видети одељак 4.3), а као што је случај и са осталим хинолонима, потребан је посебан опрез код пацијената који су склони епилептичним нападима или код пацијената који истовремено узимају лекове који смањују праг за појаву конвулзија, као што је теофилин (видети одељак 4.5.). У случају појаве епилептичних напада (видети одељак 4.8), треба прекинути са применом левофлоксацина.

Пацијенти са дефицитом глукоза-6-фосфат дехидрогеназе

Пацијенти са латентном или постојећом дефицијенцијом глукоза-6-фосфат дехидрогеназе могу бити склони хемолитичким реакцијама када се лече антибиотикима из групе хинолона. Због тога, уколико се левофлоксацин користи код ових пацијената, треба их пратити због потенцијалног настанка хемолизе.

Пацијенти са оштећеном бубрежном функцијом

С обзиром на то да се левофлоксацин излучује претежно путем бубрега, код пацијената са оштећеном функцијом бубрега треба прилагодити дозу левофлоксацина (видети одељак 4.2).

Реакције преосетљивости

Левофлоксацин може да изазове озбиљне реакције преосетљивости, потенцијално са смртним исходом (нпр. од ангиоедема до анафилактичког шока), које се могу јавити и након иницијалне дозе лека (видети одељак 4.8). Пацијенти треба одмах да прекину терапију и обратe се лекару како би добили одговарајућу стручну помоћ.

Озбиљне нежељене реакције на кожи

Озбиљне нежељене реакције на кожи (енгл. *Severe cutaneous adverse reactions, SCARs*), укључујући токсичну епидермалну некролизу (TEN: познату као Lyell-ов синдром), *Stevens Johnson*-ов синдром (SJS) и реакцију на лек са еозинофилијом и системским симптомима (DRESS), која може бити животну угрожавајућа или са смртним исходом, забележене су приликом употребе левофлоксацина (видети одељак 4.8). Када се пропише лек, пацијенте треба обавестити о знаковима и симптомима озбиљних реакција на кожи и пажљиво их пратити. Ако се појаве знакови и симптоми који указују на ове реакције, употребу левофлоксацина треба одмах прекинути и размотрити другу одговарајућу терапију. Ако се код пацијента развије озбиљна реакција као што је SJS, TEN или DRESS приликом употребе левофлоксацина, лечење левофлоксацином код тих пацијената не сме се више започињати.

Дисгликемија

Као и код свих хинолона, пријављени су случајеви поремећаја концентрације глукозе у крви, хипогликемије и хипергликемије, која се јавља чешће код старијих особа, обично код пацијената са дијабетесом који су истовремено на терапији оралним хипогликемиком (нпр. глибенкламидом) или инсулином. Пријављени су случајеви појаве хипогликемијске коме. Код пацијената који имају дијабетес препоручује се пажљиво праћење концентрације глукозе у крви (видети одељак 4.8).

Терапију леком Fovelid треба одмах обуставити уколико пацијент пријави поремећај вредности глукозе у крви и треба размотрити другу терапијску опцију нефлуорохинолинским антибактеријским лековима.

Превенција фотосензибилизације

Пријављени су случајеви појаве фотосензибилизације приликом терапије левофлоксацином (видети одељак 4.8). Препоручује се да се пацијенти непотребно не излажу јаком сунцу или вештачким UV зрацима (нпр. кварцне лампе, соларијуми) током терапије и 48 сати по завршетку терапије левофлоксацином, како би се спречиле реакције фотосензибилизације.

Пацијенти који примају антагонисте витамина К

Због могућег повећања вредности параметара коагулације (PT/INR) и/или крварења код пацијената који истовремено примају левофлоксацин и антагонисте витамина К (нпр. варфарин), треба контролисати вредности параметара коагулације ако се ови лекови примењују истовремено (видети одељак 4.5).

Психотичне реакције

Психотичне реакције забележене су код пацијената лечених хинолонима, укључујући левофлоксацин. У веома ретким случајевима оне могу прећи у суицидалне мисли и аутодеструктивно понашање – понекад након само једне дозе левофлоксацина (видети одељак 4.8). У случају развоја таквих реакција, потребно је одмах прекинути примену левофлоксацина приликом појаве првих знакова или симптома ових реакција и пацијенту треба саветовати да се обрати свом лекару за савет. Треба размотрити другу одговарајућу терапију нефлуорохинолонским антибактеријским лековима и предузети одговарајуће мере. Саветује се опрез уколико се левофлоксацин примењује код пацијената са психозама или код пацијената са психијатријским болестима у анамнези.

Продужавање QT интервала

Флуорохинолоне укључујући и левофлоксацин, треба примењивати са опрезом код пацијената код којих постоји ризик од продужавања QT интервала, као у случају:

- синдрома конгенитално продуженог QT;
- истовремене примене лекова за које се зна да продужавају QT интервал (нпр. антиаритмици класе IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици);
- некоригованог поремећаја равнотеже електролита (нпр. хипокалемија, хипомагнезмија);
- обољења срца (нпр. срчана инсуфицијенција, инфаркт миокарда, брадикардија).

Старији пацијенти и жене могу бити осетљивији на лекове који продужавају QT интервал. Зато треба бити опрезан приликом примене флуорохинолона (укључујући и левофлоксацина) у овим популацијама (видети одељке 4.2. *Старији пацијенти*, 4.5, 4.8 и 4.9).

Периферна неуропатија

Случајеви сензорне или сензомоторне полинеуропатије која се манифестује као парестезија, хипоестезија, дизестезија или слабост, пријављени су код пацијената који примају хинолоне и флуорохинолоне. Уколико се јаве симптоми неуропатије као што су бол, жарење, трнци, укоченост или слабост, пацијенте који се лече левофлоксацином треба саветовати да о томе обавесте свог лекара пре наставка лечења, како би се спречио развој потенцијално иреверзибилног стања (видети одељак 4.8).

Хепатобилијарни поремећаји

Код примене левофлоксацина пријављени су случајеви хепатичке некрозе, па чак инсуфицијенција јетре са смртним исходом, посебно код пацијената са тешким основним болестима, као што је сепса (видети одељак 4.8). Пацијенте треба саветовати да прекину терапију и да се обрате лекару уколико примете знакове и симптоме обољења јетре као што су анорексија, жутица, тамно пребојен урин, пруритус или болна осетљивост абдомена.

Егзацербације миастеније гравис

Флуорохинолони, укључујући левофлоксацин, блокирају неуромускуларну активност што може да доведе до погоршања слабости мишића код пацијената са миастенијом гравис.

Постмаркетиншки су пријављене озбиљне нежељене реакције, укључујући смрт и потребу за респираторном подршком, које су повезане са применом флуорохинолона код пацијената са миастенијом гравис. Левофлоксацин се не препоручује код пацијената са миастенијом гравис у анамнези.

Поремећај вида

Уколико приликом примене левофлоксацина дође до поремећаја вида пацијента или се појаве било какви поремећаји ока треба консултовати офталмолога (видети одељке 4.7 и 4.8).

Суперинфекција

Употреба левофлоксацина, нарочито продужена, може довести до раста неосетљивих микроорганизама. Ако дође до суперинфекције током терапије, треба предузети одговарајуће мере.

Интерференције са лабораторијским тестовима

Код пацијената који су на терапији левофлоксацином, одређивање опијата у урину може дати лажно позитивне резултате. Можда ће бити потребно да се позитивни налаз потврди специфичнијом методом.

Левофлоксацин може спречити раст *Mycobacterium tuberculosis* и, стога, може дати лажно негативне резултате у бактериолошкој дијагностици туберкулозе.

Анеуризма и дисекција аорте и регургитација/инсуфицијенција срчаног залиска

У епидемиолошким студијама пријављен је повећан ризик од настанка анеуризме и дисекције аорте, посебно код старијих пацијената, и од регургитације аортног и митралног залиска након узимања флуорохинолона. Пријављени су случајеви анеуризме и дисекције аорте, понекад са руптуром као компликацијом (укључујући оне са смртним исходом), и регургитације/неадекватности било којих срчаних залистака код пацијената који примају флуорохинолоне (видети одељак 4.8).

Стога се флуорохинолони смеју примењивати само након пажљиве процене односа користи и ризика и након разматрања других терапијских опција код пацијената са анеуризматском болешћу у породичној анамнези, или са урођеном болешћу срчаних залистака, или код пацијената којима је претходно дијагностикована анеуризма и/или дисекција аорте, или болест срчаних залистака, или код којих постоје други фактори ризика или стања која представљају предиспозицију:

- за и анеуризму и дисекцију аорте и за регургитацију/неадекватност срчаних залистака (нпр. поремећаји везивног ткива као што су *Marfan*-ов синдром, или *Ehlers-Danlos*-ов синдром, *Turner*-ов синдром, *Behcet*-ова болест, хипертензија, реуматоидни артритис) или додатно;
- за анеуризму и дисекцију аорте (нпр. васкуларни поремећаји као што су *Takayasu*-ов артеритис или артеритис циновских ћелија или позната атеросклероза или *Sjögren*-ов синдром) или додатно;
- за регургитацију/неадекватност срчаних залистака (нпр. инфективни ендакардитис).

Ризик од појаве анеуризме и дисекције аорте и њихове руптуре може бити повећан и код пацијената који се истовремено лече кортикостероидима за системску примену.

Пацијентима треба саветовати да се у случају изненадног бола у пределу абдомена, груди или леђа одмах обратe лекару у хитној медицинској служби.

Пацијенте је потребно саветовати да потраже хитну медицинску помоћ у случају акутне диспнеје, нове појаве палпитација срца или развоја едема абдомена или доњих екстремитета.

Акутни панкреатитис

Код пацијената која су на терапији левофлорсацином може бити забележен акутни панкреатитис. Потребно је информисати пацијенте о карактеристичним симптомима акутног панкреатитиса. Пацијенти код којих се испоље симптоми као што су мучнина, малаксалост, непријатност у пределу абдомена, акутна бол у абдомену или повраћање, потребно је одмах упутити на здравствени преглед. Уколико се сумња на акутни панкреатитис, потребно је прекинути са употребом левофлорсацина. Уколико се потврди акутни панкреатитис, лечење левофлорсацином се не сме наставити. Опрез је потребан код пацијената код којих је у историји болести забележен случај панкреатитиса (видети одељак 4.8).

Поремећаји крви

Током лечења левофлорсацином може се развити оштећење коштане сржи, укључујући леукопенију, неутропенију, панцитопенију, хемолитичку анемију, тромбоцитопенију, апластичну анемију или агранулоцитозу (видети одељак 4.8). Уколико се посумња на било који од ових поремећаја крви, потребно је пратити крвну слику. У случају одступања у налазима, треба размотрити прекид лечења левофлорсацином.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством

Лек Fovelid садржи боју *Sunset Yellow FCF* (E110) која може узроковати алергијске реакције.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Утицај других лекова на левофлорсацин

Соли гвожђа, соли цинка, антациди који садрже магнезијум или алуминијум, диданозин

Ресорпција левофлорсацина је значајно смањена уколико се примењује истовремено са солима гвожђа, антацидима који садрже магнезијум или алуминијум или диданозином (само формулације диданозина које садрже пуферске супстанце са алуминијумом или магнезијумом). Истовремена примена флуорохинолона и мултивитамина који садрже цинк, такође смањује оралну ресорпцију. Препорука је да се препарати који садрже двовалентне или тровалентне катјоне као што су соли гвожђа, соли цинка, антациди који садрже магнезијум или алуминијум или диданозин (само формулације диданозина које садрже пуферске супстанце са алуминијумом или магнезијумом) не узимају 2 сата пре или после примене левофлорсацина (видети одељак 4.2). Калцијумове соли имају минималан утицај на оралну ресорпцију левофлорсацина.

Сукралфат

Биорасположивост левофлорсацина је значајно смањена када се примењује истовремено са сукралфатом. Ако је потребно да пацијент узима оба лека, најбоље је применити сукралфат 2 сата након примене таблета левофлорсацина (видети одељак 4.2).

Теофилин, фенбуфен или слични нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)

У клиничком испитивању нису забележене фармакокинетичке интеракције левофлорсацина са теофилином. Међутим, може доћи до изразитог смањивања прага за конвулзије када се хинолони дају истовремено са теофилином, нестероидним антиинфламаторним лековима или другим лековима која снижавају праг конвулзија.

У присуству фенбуфена, концентрације левофлорсацина су за 13% веће од оних када се левофлорсацин примењивао сам.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имају статистички значајан утицај на елиминацију левофлорксацина. Циметидин смањује ренални клиренс левофлорксацина за 24%, а пробенецид за 34%. То је зато што оба лека могу да блокирају реналну тубуларну секрецију левофлорксацина. Међутим, статистички значајне кинетичке разлике при дозама испитиваним у студији нису биле клинички значајне.

Опрез се саветује када се левофлорксацин примењује истовремено са лековима који утичу на тубуларну реналну секрецију, као што су пробенецид и циметидин, посебно код пацијената са ослабљеном функцијом бубрега.

Остале важне информације

У клиничким фармаколошким испитивањима показано је да није било никаквих клинички значајних промена фармакокинетице левофлорксацина, при истовременој примени са калцијум-карбонатом, дигоксином, глибенкламидом и ранитидином.

Утицај левофлорксацина на друге лекове

Циклоспорин

Полувреме елиминације циклоспорина се повећава за 33% при истовременој примени са левофлорксацином.

Антагонисти витамина К

Повећане вредности параметара коагулације (PT/INR) и/или крварење, које може бити озбиљно, забележени су код пацијената који су били истовремено лечени левофлорксацином и антагонистима витамина К (нпр. варфарин). Због тога је потребно пратити вредности параметара коагулације код пацијената који узимају антагонисте витамина К (видети одељак 4.4).

Лекови који продужавају QT интервал

Левофлорксацин, као и друге флуорохинолоне, треба примењивати са опрезом код пацијената који примају лекове за продужавање QT интервала (нпр. антиаритмике класе IA и III, трицикличне антидепресиве, макролиде, антипсихотике; видети одељак 4.4 – *Продужење QT интервала*).

Остале релевантне информације

У испитивању фармакокинетичких интеракција, левофлорксацин није показао утицај на фармакокинетику теофилина (који је супстрат за CYP1A2), што указује на то да левофлорксацин не инхибира CYP1A2.

Други облици интеракција

Храна

Нема клинички значајне интеракције са храном. Због тога се левофлорксацин може узимати независно од оброка.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Ограничени су подаци о употреби левофлорксацина код трудница. Студије на животињама нису показале директан или индиректан штетни утицај у погледу репродуктивне токсичности (видети одељак 5.3). Међутим, будући да не постоје подаци о примени лека код трудница и имајући у виду ризик од оштећења зглобних хрскавица носећих зглобова при примени

флуорохинолона код организма у развоју, левофлоксацин не сме да се користи у току трудноће (видети одељке 4.3 и 5.3).

Дојење

Левофлоксацин је контраиндикован код жена које доје. Нема довољно података о излучивању левофлоксацина у мајчино млеко; међутим, познато је да се други флуорохинолони излучују у млеко дојиље. У недостатку података о примени лека код жена које доје и имајући у виду ризик од оштећења зглобних хрскавица носећих зглобова при примени флуорохинолона код организма у развоју, левофлоксацин не сме да се користи у току дојења (видети одељке 4.3 и 5.3).

Плодност

Левофлоксацин не утиче на плодност и репродуктивну функцију код пацова.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Лек Fovelid има мали или умерен утицај на способност управљања возилима и руковања машинама. Неке нежељене реакције (нпр. вртоглавица/вертиго, поспаност, поремећаји вида) могу ослабити способност за концентрацију и реаговање, па самим тим представљају ризик у ситуацијама кад су те способности посебно важне (нпр. управљање возилом или руковање машинама).

4.8. Нежељена дејства

Следеће информације заснивају се на резултатима клиничких испитивања спроведеним код више од 8300 пацијената и великом постмаркетиншком искуству.

Учесталост нежељених дејстава наведена је према следећој конвенцији: веома честа ($\geq 1/10$), честа ($\geq 1/100$, $< 1/10$), повремена ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретка ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), веома ретка ($< 1/10000$), непозната учесталост (учесталост се не може проценити на основу доступних података).

У свакој категорији учесталости, нежељена дејства су наведена према опадајућој озбиљности.

Табела нежељених дејстава

Класа система органа	Честа ($\geq 1/100$ $< 1/10$)	Повремена ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретка ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Непозната учесталост (учесталост се не може проценити на основу доступних података)
Инфекције и инфестације		Гљивична инфекција (укључујући кандиду), Резистенција микроорганиз ама		

Поремећаји крви и лимфног система		Леукопенија, Еозинофилија	Тромбоцитопенија, Неутропенија	Оштећење коштане сржи, укључујући апластичну анемију, панцитопенију, агранулоцитозу, хемолитичку анемију
Поремећаји имунског система			Ангиодем, Хиперсензитивност (видети одељак 4.4)	Анафилактички шок ^а , Анафилактоидни шок ^а (видети одељак 4.4)
Ендокрини поремећаји			Синдром неоговарајућег лучења антидиуретског хормона (SIADH)	
Поремећај метаболизма и исхране		Анорексија	Хипогликемија, посебно код особа са дијабетесом Хипогликемијска кома (видети одељак 4.4)	Хипергликемија, (видети одељак 4.4)
Психијатријски поремећаји*	Инсомнија	Анксиозност, Конфузна стања, Нервоза	Психотичне реакције (са нпр. халуцинацијама, параноја), Депресија, Агитација, Неуобичајени снови, Ноћне море Делириум	Психотичне реакције са аутодеструктивним понашањем, укључујући суицидалне мисли и покушај самоубиства (видети одељак 4.4), Манија
Поремећаји нервног система*	Главобоља, Вртоглавица	Поспаност, Тремор, Дисгеузија	Конвулзије (видети одељке 4.3 и 4.4), Парестезије Поремећај памћења	Периферна сензорна неуропатија (видети одељак 4.4), Периферна сензомоторна неуропатија (видети одељак 4.4); Паросмија укључујући и аносмију, Дискинезија, Екстрапирамидални поремећај, Агеузија, Синкопа,

				Бенигна интракранијална хипертензија Миоклонус
Поремећаји ока*			Поремећај вида, као што је замагљен вид (видети одељак 4.4)	Пролазни губитак вида (видети одељак 4.4); Увеитис
Поремећаји уха и лабиринта*		Вертиго	Тинитус	Губитак слуха, Оштећење слуха
Кардиолошки поремећаји**			Тахикардија, Палпитације	Вентрикуларна тахикардија, што може довести до срчаног застоја, Вентрикуларна аритмија и <i>torsade de pointes</i> (пријављено претежно код пацијената са повећаним ризиком од продужења QT интервала), Продужен QT интервал на EKG запису (видети одељке 4.4 и 4.9)
Васкуларни поремећаји**	Само при примени i.v. инј.: Флебисис		Хипотензија	
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји		Диспнеа		Бронхоспазам, Алергијски пнеумонитис
Гастроинтестинални поремећаји	Дијареја, Повраћање, Мучнина	Абдоминални бол, Диспепсија, Флатулације, Констипација		Хеморагијска дијареја, која у веома ретким случајевима може да указује на ентероколитис, укључујући псеудомембранозни колитис (видети одељак 4.4); Панкреатитис (видети одељак 4.4)
Хепатобилијарни поремећаји	Повећане вредности ензима јетре (ALT/AST,	Повећане вредност билирубина у крви		Жутица и тешко оштећење јетре, укључујући случајеве са

	алкалне фосфаазе, GGT)			акутном инсуфицијенцијом јетре са смртним исходом, посебно код пацијената са тешким основним болестима (видети одељак 4.4.), Хепатитис
Поремећаји коже и поткожног ткива ^б		Осип, Пруритус, Уртикарија, Хиперхидроза	Реакције на лек са еозинофилијом и системским симптомима (DRESS) (видети одељак 4.4), Промена на кожи повезане са узимањем лека (енгл. <i>fixed drug eruption</i>)	Токсична епидермална некролиза, <i>Stevens-Johnson</i> –ов синдром, <i>Erythema multiforme</i> , Фотосензитивност (видети одељак 4.4), Леукоцитокластични васкулитис, Стоматитис, Хиперпигментација коже
Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива*		Артралгија, Мијалгија	Поремећаји тетива (видети одељак 4.3 и 4.4) укључујући и тендинитис (нпр. Ахилова тетива), Мишићна слабост која може бити посебно важна код пацијената који болују од миастеније гравис (видите одељак 4.4)	Рабдомиолиза, Руптура тетива (нпр. Ахилова тетива) (видети одељке 4.3 и 4.4), Руптура лигамената, Руптура мишића, Артритис
Поремећаји бубрега и уринарног система		Повећање вредности креатинина у крви	Акутна инсуфицијенција бубрега (нпр. због интерстицијалног нефритиса)	
Општи поремећаји реакције на месту примене*	Само при примени i.v. инј.: Реакција на месту примене (бол, црвенило)	Астенија	Пирексија	Бол (укључујући бол у леђима, грудима и екстремитетима)

^а Анафилакса и анафилактоидна реакција се могу јавити већ после прве дозе.

^б Мукокутане реакције могу понекад да се јаве и након прве дозе.

*Веома ретки случајеви дуготрајних (које трају месецима или годинама), онеспособљавајућих и потенцијално иреверзибилних озбиљних, нежељених реакција, које погађају различите, понекад и вишеструке системе органа и чула (укључујући реакције као што су тендинитис, руптура тетиве, артралгија, бол у екстремитетима, поремећај хода, неутропатија повезана са парестезијом, депресија, умор, поремећај меморије, поремећај спавања као и оштећење вида, слуха, чула мириса и укуса), пријављени су код пацијената који су користили хинолоне и флуорохинолоне, у неким случајевима независно од већ постојећих фактора ризика (видети одељак 4.4).

** Случајеви анеуризме и дисекције аорте, понекад са руптуром као компликацијом (укључујући оне са смртним исходом), и регургитације/неадекватности било којих срчаних залистака пријављени су код пацијената који примају флуорохинолоне.

Друга нежељена дејства која су повезана са употребом флуорохинолона укључују и:

- напади порфирије код пацијената који болују од порфирије.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Према испитивањима токсичности на животињама или клиничким фармаколошким студијама са супратерапијским дозама, најважнији знаци који се могу очекивати након акутног предозирања левофлоксацином су поремећаји централног нервног система попут конфузије, вртоглавице, поремећаја свести и конвулзија, продужење QT интервала, као и гастроинтестиналне реакције као што су наузеја и мукозне ерозије.

Ефекти који се односе на централни нервни систем, у које спадају конфузно стање, конвулзије, миоклонус, халуцинације и тремор, су забележене током постмаркетиншког праћења.

У случају предозирања треба започети симптоматско лечење. Потребно је урадити ЕКГ због могућег продужења QT интервала. Антациди се могу примењивати ради заштите слузокоже желуца.

Хемодијализа, укључујући перитонеалну дијализу и CAPD, нису ефективне у уклањању левофлоксацина из организма. Нема специфичног антидота.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Антибактеријски лекови за системску примену; Хинолонски антибактеријски лекови; Флуорохинолони

АТЦ шифра: J01MA12

Левифлоксацин је синтетски антибактеријски лек из групе флуорохинолона и представља S (-) енантиомер рацемске супстанце офлоксацин.

Механизам дејства

Као флуорохинолонски антибиотик, левифлоксацин делује на комплекс ДНК-ДНК гиразе и топоизомеразу IV.

PK/PD однос

Степен бактерицидне активности левифлоксацина зависи од односа максималне концентрације у серуму ($C_{\max}$) или површине испод криве (ПИК) и минималне инхибиторне концентрације (МИК).

Механизам резистенције

Резистенција на левифлоксацин, настаје постепено у неколико корака путем мутације циљног места код оба типа топоизомеразе II, ДНК-гиразе и топоизомеразе IV. Други механизми резистенције као што су пермеабилност баријера (карактеристично за *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс механизми, такође могу утицати на осетљивост на левифлоксацин.

Доказано је постојање унакрсне резистенције између левифлоксацина и осталих флуорохинолона. Због механизма дејства генерално не постоји унакрсна резистенција између левифлоксацина и осталих антимикробних лекова.

Граничне вредности за МИК

EUCAST препоручује МИК вредности за левифлоксацин, којим се одвајају осетљиви од умерено осетљивих микроорганизама као и умерено осетљиви микроорганизми од резистентних. Ове вредности су дате у табели у наставку за МИК тестове (mg/L):

EUCAST клиничке МИК граничне вредности за левифлоксацин (Верзија 10.0; 2020-01-01):

Патоген	Осетљив	Резистентан
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/L	>1 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,001$ mg/L	>1 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 0,5$ mg/L	>1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negative staphylococci	$\leq 0,001$ mg/L	>1 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 mg/ L	>4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	$\leq 0,001$ mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	$\leq 0,001$ mg/L	>2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ mg/L	$>0,06$ mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ mg/L	$>0,125$ mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/ L	>1 mg/ L
<i>Aerococcus sanguinicola</i> u <i>urinae</i> ²	≤ 2 mg/ L	>2 mg/ L

<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/ L	>1 mg/ L
РК-РД граничне вредности које нису везане за врсту	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
1: Само некомплицоване инфекције уринарног тракта 2: Осетљивост се може закључити на основу осетљивости на ципрофлоксацин		

Преваленца резистенције може за поједине сојеве варирати географски и да се мења током времена, па је пожељно имати локалне информације о резистенцији, посебно када се ради о лечењу тешких инфекција. Уколико је потребно, треба потражити савет стручњака уколико је локална преваленца резистенције таква да је корист од примене лека за неке бактеријске сојеве доведена у питање.

Врсте које су обично осетљиве на левофлоксацин
Аеробне Грам-позитивне бактерије <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> осетљив на метицилин <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci</i> , групе С и G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Аеробне Грам-негативне бактерије <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i>
Анаеробне бактерије <i>Peptostreptococcus</i>
Остале <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

Врсте код којих се може развити стечена резистенција
Аеробне Грам-позитивне бактерије <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-резистентни) [#] Коагулаза негативни <i>Staphylococcus spp.</i>

Аеробне Грам-негативне бактерије*Acinetobacter baumannii**Citrobacter freundii**Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae**Escherichia coli**Klebsiella pneumoniae**Morganella morganii**Proteus mirabilis**Providencia stuartii**Pseudomonas aeruginosa**Serratia marcescens***Анаеробне бактерије***Bacteroides fragilis***Бактерије које су природно резистентне на левофлоксацин****Аеробне Грам-позитивне бактерије***Enterococcus faecium*

* Врло је вероватно да метицилин резистентни *S.aureus* поседује корезистенцију на флуорохинолоне, укључујући и левофлоксацин.

5.2. Фармакокинетички подациРесорпција

Орално примењен левофлоксацин се брзо и скоро потпуно ресорбује и постиже максималне концентрације у плазми за приближно 1-2 сата. Апсолутна биорасположивост је 99 - 100%.

Присуство хране у малој мери утиче на ресорпцију левофлоксацина.

Концентрација у стању равнотеже се постиже унутар првих 48 сати након примене 500 mg једном или два пута дневно.

Дистрибуција

Приближно 30-40% левофлоксацина се везује за протеине у серуму.

Средњи волумен дистрибуције левофлоксацина је око 100 L након појединачних и поновљених доза од 500 mg показујући широку дистрибуцију у телесним ткивима.

Продирање у ткива и телесне течности

Показано је да левофлоксацин продире у бронхијалну мукозу, течност површинског епитела, у алвеоларне макрофаге, плућно ткиво, кожу (течни садржај везикула и була), у ткиво простате и урин. Међутим, левофлоксацин тешко пролази у цереброспиналну течност.

Биотрансформација

Левофлоксацин се у веома малој мери метаболише, а његови метаболити су дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Ти метаболити чине мање од 5% дозе излучене путем урина. Левофлоксацин је стереохемијски стабилан и не подлеже хиралној инверзији.

Елиминација

Након оралне и интравенске примене, левофлоксацин се релативно споро елиминише из плазме ($t_{1/2}$: 6-8 сати). Излучивање се одвија примарно путем бубрега (> 85% примењене дозе).

Средња вредност укупног клиренса левофлоксацина након примене једне дозе од 500 mg, износи $175 \pm 29,2$ mL/min.

Нема великих разлика у фармакокинетици левофлоксацина након интравенске и оралне примене, што упућује да се орална и интравенска примена могу заменити једна другом.

Линеарност

Левофлоксацин подлеже линеарној фармакокинетици у распону доза од 50 до 1000 mg.

Посебне популације

Фармакокинетика код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

Нарушена функција бубрега утиче на фармакокинетику левофлоксацина. Слабљењем бубрежне функције смањују се ренална елиминација и клиренс, а полувреме елиминације расте као што је приказано у табели (фармакокинетика након дозе од 500 mg код пацијената са реналном инсуфицијенцијом):

Cl _{CR} (mL/min)	<20	20-49	50-80
Cl _R (mL/min)	13	26	57
t _{1/2} (h)	35	27	9

Фармакокинетика код старијих пацијената

Нема значајних разлика у фармакокинетици левофлоксацина између старијих и млађих пацијената, осим оних повезаних са разликама у клиренсу креатинина.

Полне разлике

Одвојене анализе код пацијената мушког и женског пола показале су мале или занемарљиве полне разлике у фармакокинетици левофлоксацина. Нема показатеља да су те полне разлике клинички важне.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклинички подаци показују да не постоји посебан ризик за људе на основу конвенционалних студија токсичности појединачне дозе, студија токсичности поновљених доза, карциногеног потенцијала и токсичности на репродуктивни систем и развој.

Левофлоксацин не утиче на фертилност или репродуктивну функцију код пацова, а једини ефекат на фетус био је одложено сазревање као резултат токсичности код мајке.

Левофлоксацин не индукује мутацију гена код бактерија или у ћелијама сисара, али индукује хромозомске аберације у ћелијама плућа кинеског хрчка *in vitro*. Ови ефекти могу бити приписани инхибицији топоизомеразе II. *In vivo* тестови (микронуклеус, измена сестринских хроматида, непланска синтеза ДНК, доминантни летални тестови) нису показали било какав генотоксични потенцијал.

Студије на мишевима показале су да левофлоксацин има фототоксичну активност само при веома високим дозама. Левофлоксацин није показао било какав генотоксични потенцијал у испитивањима фотомутагености, а смањио је развој тумора у испитивањима фотокарциногености.

Као и остали флуорохинолони, левофлоксацин испољава ефекте на хрскавицу (стварање испупчења и удубљења) код пацова и паса. Ти налази су израженији код младих животиња.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Fovelid, 250 mg, филм таблете

Језгро таблете:

Целулоза, микрокристална

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон

Магнезијум-стеарат

Филм облога:

Opadry Orange OY-S-33016, састава: хипромелоза; FD&C Blue#2/*indigo carmine aluminium lake* (E132); FD&C Yellow#6/*Sunset yellow FCF aluminium lake* (E110); гвожђе (III)-оксид, црвени (E172); макрогол 4000; титан-диоксид (E171).

Fovelid, 500 mg, филм таблете

Језгро таблете:

Целулоза, микрокристална

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон

Магнезијум-стеарат

Филм облога:

Opadry Orange OY-S-33016, састава: хипромелоза; FD&C Blue#2/*indigo carmine aluminium lake* (E132); FD&C Yellow#6/*Sunset yellow FCF aluminium lake* (E110); гвожђе (III)-оксид, црвени (E172), макрогол 4000; титан-диоксид (E171).

Гвожђе (III)-оксид, жути (E172)

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

5 година

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је PVC/PE/PVDC – алуминијумски блистер са 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 1 блистер са 10 филм таблета (укупно 10 филм таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Неупотребљени лек се уништава у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД

Праховска 3, Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Fovelid, 250 mg, филм таблете: 000457567 2023

Fovelid, 500 mg, филм таблете: 000457568 2023

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 23.10.2013.

Датум последње обнове дозволе: 10.09.2024.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Септембар, 2024.