

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lebel[®], 500 mg, film tablete

INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg levofloksacina u obliku levofloksacin, hemihidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste film tablete, bele boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lebel je indikovano kod odraslih za lečenje sledećih infekcija (videti odeljak 4.4. i 5.1):

- Akutni pijelonefritis i komplikovane infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4).
- Hronični bakterijski prostatitis.
- Inhalacioni antraks: profilaksa nakon izlaganja uzročniku i terapija (videti odeljak 4.4).

Za lečenje infekcija navedenih u nastavku lek Lebel treba da se koristi samo kada se ne mogu koristiti drugi antibiotici koji se obično preporučuju za lečenje ovih infekcija.

- Akutni bakterijski sinuzitis
- Vanbolnička pneumonija
- Akutna egzacerbacija hronične obstruktivne bolesti pluća, uključujući bronhitis
- Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
- Nekomplikovani cistitis (videti odeljak 4.4).

Lek Lebel se, takođe, može koristiti za završetak terapije kod pacijenata kod kojih se stanje poboljšalo tokom inicijalnog lečenja levofloksacinom primenjenim intravenski.

Treba uzeti u obzir zvanične preporuke o upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Lebel tablete se primenjuje jednom ili dva puta dnevno. Doziranje zavisi od vrste i težine infekcije, i osetljivosti pretpostavljenog uzročnika infekcije.

Lek Lebel se takođe može primenjivati u nastavku terapije kod pacijenata koji su pokazali poboljšanje tokom početnog lečenja intravenskim levofloksacinom; s obzirom na bioekvivalentnost parenteralnih i oralnih oblika, može se primenjivati isto doziranje.

Doziranje

Preporuke za doziranje leka Lebel su sledeće:

Doziranje kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 50 mL/min)

Indikacije	Dnevni režim doziranja (u skladu sa težinom infekcije)	Trajanje terapije (u skladu sa težinom infekcije)
Akutni bakterijski sinuzitis	500 mg jednom dnevno	10-14 dana
Akutna bakterijska egzacerbacija hronične opstuktivne bolesti pluća, uključujući bronhitis	500 mg jednom dnevno	7-10 dana
Vanbolnička pneumonija	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7-14 dana
Akutni pijelonefritis	500 mg jednom dnevno	7-10 dana
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	500 mg jednom dnevno	7-14 dana
Nekomplikovani cistitis	250 mg jednom dnevno	3 dana
Hronični bakterijski prostatitis	500 mg jednom dnevno	28 dana
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7 - 14 dana
Inhalacioni antraks	500 mg jednom dnevno	8 nedjelja

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min)

	Režim doziranja		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Klirens kreatinina	Prva doza: 250 mg	Prva doza: 500 mg	Prva doza: 500 mg
50-20 mL/min	zatim: 125 mg/24 h	zatim: 250 mg/24 h	zatim: 250 mg/12 h
19-10 mL/min	zatim: 125 mg/48 h	zatim: 125 mg/24 h	zatim: 125 mg/12 h
< 10 mL/min (uključujući hemodijalizu i CAPD) ¹	zatim: 125 mg/48 h	zatim: 125 mg/24 h	zatim: 125 mg/24 h

¹ Nije potrebna primena dodatne doze posle hemodijalize i kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize (CAPD)

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze, s obzirom na to da se levofloksacin praktično ne metaboliše u jetri i uglavnom se izlučuje putem bubrega.

Starije osobe

Nije potrebno podešavanje doze kod starijih osoba, osim u slučaju smanjene funkcije bubrega (videti odeljak 4.4 "Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka").

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka Lebel je kontraindikovana kod dece i adolescenata (videti odeljak 4.3).

Način primene

Tablete leka treba progutati (bez žvakanja), sa dovoljno tečnosti. Tableta se može i prelomiti po podeonoj liniji, kako bi se uzela odgovarajuća doza leka. Tablete se mogu uzeti tokom ili između obroka. Treba ih uzeti najmanje 2 sata pre ili 2 sata nakon primene soli gvožđa, soli cinka, antacida koji sadrže magnezijum ili aluminijum, ili didanozina (samo formulacije didanozina sa aluminijumom ili puferi sa magnezijumom) i sukralfata, zbog mogućnosti smanjene resorpcije leka (videti odeljak 4.5).

Lekom Lebel, film tablete od 500 mg nije moguće postići dozu od 125 mg levofloksacina. Za primenu ove doze neophodno je koristiti lek odgovarajuće jačine dostupan na tržištu.

4.3. Kontraindikacije

Upotreba leka Lebel je kontraindikovana:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na levofloksacin ili druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- kod pacijenata sa epilepsijom;
- kod pacijenata sa oboljenjima tetiva, povezanih sa upotrebom fluorohinolona, u anamnezi;
- kod dece ili adolescenata u u periodu rasta;
- tokom trudnoće;
- tokom dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu levofloksacina izbegavati kod pacijenata koji su u prošlosti prilikom primene lekova koji sadrže hinolone i fluorohinolone imali ozbiljne neželjene reakcije (videti odeljak 4.8).

Lečenje ovih pacijenata sa levofloksacinom se može započeti samo kad ne postoje druge terapijske mogućnosti i nakon pažljive procene odnosa korist/rizik (takođe videti odeljak 4.3).

Rizik od rezistencije

Meticilin rezistentni *S. aureus* najverovatnije poseduje korezistenciju na fluorohinolone, uključujući levofloksacin. Prema tome levofloksacin se ne preporučuje za lečenje poznatih i suspektih MRSA infekcija, osim ako laboratorijski rezultati nisu potvrdili osetljivost mikroorganizma na levofloksacin (i kada se smatra da se antibiotici koji se uobičajeno primenjuju za MRSA infekcije ne mogu primeniti).

Levofloksacin se može koristiti za lečenje akutnog bakterijskog sinuzitisa i akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa u slučaju kada su ove infekcije adekvatno dijagnostikovane.

Rezistencija na fluorohinolone *E. coli*, kao najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta, je različita na nivou Evropske unije. Lekarima se savetuje da prilikom propisivanja uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije *E. coli* na fluorohinolone.

Inhalacioni antraks: primena kod ljudi se bazira na podacima o *in vitro* osetljivosti *Bacillus anthracis*, zatim na podacima zabeleženim sprovođenjem eksperimenata na životinjama, kao i limitiranim podacima koji se odnose na humanu populaciju. Lekar treba da uzme u obzir nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o lečenju antraksa.

Produžena, onesposobljavajuća i potencijalno ireverzibilna teška neželjena dejstva

Veoma retki slučajevi produženih (koji traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava koja utiču na različite, ponekad višestruke, sisteme u telu (mišićno-koštani, nervni, psihijatrijski poremećaji i poremećaji čula) su se javili kod pacijenata koji su koristili hinolone i fluorohinolone nezavisno od starosti i ranije postojećih faktora rizika. Primenu levofloksacina treba odmah prekinuti pri prvim znacima ili simptomima ozbiljnih neželjenih reakcija i pacijente treba savetovati da se obrate svom lekaru.

Tendinitis i rupture tetive

Tendinitis i ruptura tetive (naročito, ali ne samo vezani za Ahilovu tetivu), ponekad bilateralno, mogu se javiti u roku od 48 sati od započinjanja terapije hinolonima i fluorohinolonima i njihova pojava je zabeležena čak i do nekoliko meseci nakon prestanka terapije. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je kod starijih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata sa transplantiranim solidnim organom, kod pacijenata koji primaju dozu od 1000 mg, i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju kortikosteroide. Prema tome potrebno je izbegavati istovremenu primenu sa kortikosteroidima.

Pri pojavi prvih simptoma tendinitisa (bolni otok, zapaljenje) lečenje levofloksacinom se mora prekinuti i razmotriti drugu terapijsku opciju. Zahvaćeni(e) ekstremitet(e), treba lečiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ne treba primenjivati kortikosteroide ako se jave znaci tendinopatije.

Mioklonus

Kod pacijenata koji su primali levofloksacin zabeleženi su slučajevi mioklonusa (videti odeljak 4.8). Rizik od mioklonusa povećan je kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ako doza levofloksacina nije prilagođena prema klirensu kreatinina. Primenu levofloksacina treba odmah prekinuti pri prvoj pojavi mioklonusa i započeti odgovarajuće lečenje.

Bolest povezana sa bakterijom *Clostridium difficile*

Dijareja, naročito ako je teška, dugotrajna i sa prisustvom krvi ili bez krvi u stolici, tokom ili nakon terapije levofloksacinom (uključujući i nekoliko nedelja nakon prestanka terapije), može biti simptom bolesti povezane sa *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile-associated disease*, CDAD). Bolest povezana sa *Clostridium difficile* (CDAD) može biti po stepenu ozbiljnosti blaga do životno ugrožavajuća, pri čemu je pseudomembranozni kolitis najteži oblik ovog oboljenja (videti odeljak 4.8). Iz tog razloga je potrebno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javila teška dijareja tokom ili posle terapije levofloksacinom. Ukoliko se sumnja na CDAD ili ukoliko je potvrđen, primena levofloksacina se mora odmah obustaviti i bez odlaganja primeniti odgovarajuću terapiju. U takvom kliničkom stanju kontraindikovani su lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Pacijenti skloni epileptičnim napadima

Hinoloni mogu smanjiti prag za pojavu konvulzija i izazvati epileptični napad. Levofloksacin je kontraindikovan kod pacijenata sa epilepsijom u anamnezi (videti odeljak 4.3). Kao što je slučaj i sa ostalim hinolonima, potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su skloni epileptičnim napadima ili koji su istovremeno na terapiji aktivnim supstancama koje smanjuju prag pojave cerebralnih napada, kao što je teofilin (videti odeljak 4.5.). U slučaju pojave konvulzija (videti odeljak 4.8), primenu levofloksacina treba obustaviti.

Pacijenti sa deficijencijom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Pacijenti sa latentnom ili postojećom deficijencijom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze mogu biti skloni hemolitičkim reakcijama kada se leče hinolonskim antibioticima. Prema tome, ako je potrebno primeniti levofloksacin kod ovakvih pacijenata, neophodno je pratiti potencijalni razvoj hemolitičkih reakcija.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

S obzirom na to da se levofloksacin izlučuje pretežno putem bubrega, potrebno je korigovati dozu levofloksacina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2).

Reakcije preosetljivosti

Levofloksacin može da izazove ozbiljne reakcije preosetljivosti, sa mogućim smrtnim ishodom (npr. angioedem ili anafilaktički šok), koje se mogu javiti i nakon inicijalne doze leka (videti odeljak 4.8). Pacijenti treba odmah da prekinu sa terapijom i obrate se lekaru ili službi hitne medicinske pomoći, kako bi se preduzele odgovarajuće urgentne terapijske mere.

Teške kožne neželjene reakcije

Tokom primene levofloksacina uočene su teške neželjene reakcije na koži uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, poznat i kao *Lyellov* sindrom), *Steven-Johnson*-ov sindrom (SJS) i druge reakcije sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) koji mogu biti životno ugrožavajući i sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Prilikom propisivanja terapije potrebno je skrenuti pažnju pacijentu na znake i simptome teških reakcija na koži. Stanje pacijenata treba pažljivo pratiti. Ako se jave znaci i simptomi ovih reakcija, potrebno je prekinuti terapiju levofloksacinom i primeniti drugu terapijsku opciju. Ako se tokom primene levofloksacina kod pacijenata javi ozbiljna reakcija kao što su SJS, TEN, DRESS ili AGEP, levofloksacin se ne sme nikada ponovo primenjivati kod ovih pacijenata.

Disglikemija

Kao i prilikom primene svih hinolona, prijavljeni su poremećaji koncentracije glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju, koji se češće javljaju kod starijih osoba, obično kod dijabetičara koji su istovremeno na terapiji oralnim antidijabetikom (npr. glibenklamid) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi

hipoglikemijske kome. Kod dijabetičara se preporučuje pažljivo praćenje koncentracije glukoze (videti odeljak 4.8).

Ako pacijent prijavi poremećaj koncentracije glukoze u krvi, treba odmah prekinuti terapiju levofloksacinom i razmotriti drugu nehinolonsku antibakterijsku terapiju.

Prevenција fotosenzitivnosti

Fotosenzitivnost je prijavljena tokom primene levofloksacina (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da se pacijenti ne izlažu nepotrebno jakom suncu ili veštačkim UV zracima (npr. kvarcne lampe, solarijumi) tokom terapije i 48 sati nakon završetka terapije levofloksacinom, kako bi se sprečile reakcije fotosenzitivnosti.

Pacijenti koji primaju antagoniste vitamina K

Zbog mogućeg povećanja vrednosti parametara koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenja kod pacijenata koji se leče kombinacijom levofloksacina i antagonista vitamina K (npr. varfarin), treba kontrolisati vrednosti parametara koagulacije kada se ti lekovi primenjuju istovremeno (videti odeljak 4.5.).

Psihotične reakcije

Kod pacijenata koji su na terapiji hinolonima, uključujući i levofloksacin, zabeležene su psihotične reakcije. U veoma retkim slučajevima ove reakcije mogu dovesti do suicidalnih misli i samopovređivanja, ponekad posle samo jedne doze levofloksacina (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave ovakvih reakcija, primenu levofloksacina treba obustaviti odmah prilikom pojave prvih znakova ili simptoma ovih reakcija i pacijentu treba savetovati da se obrati svom lekaru za savet. Treba razmotriti drugu odgovarajuću terapiju nefluorohinolonskim antibioticima preduzeti odgovarajuće mere, Savetuje se oprez ukoliko se levofloksacin primenjuje kod psihotičnih pacijenata ili pacijenata sa psihijatrijskim oboljenjima u anamnezi.

Produženje QT intervala

Potreban je oprez kod primene fluorohinolona, uključujući levofloksacin, kod pacijenata sa faktorima rizika produženja QT intervala, kao u slučaju:

- sindroma kongenitalno produženog QT intervala,
- istovremena upotreba lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (na primer antiaritmici klase IA i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici),
- poremećaj ravnoteže elektrolita (na primer hipokalemija, hipomagnezija),
- srčana oboljenja (srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji pacijenti i žene mogu biti osetljiviji na lekove koji produžuju QT interval. Prema tome, kod ovih populacija potreban je oprez prilikom primene fluorohinolona, uključujući levofloksacin (videti odeljke 4.2. *Starije osobe*, 4.5, 4.8 i 4.9).

Periferna neuropatija

Kod pacijenata na terapiji hinolonima i fluorohinolonima, zabeleženi su slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koja dovodi do parestezije, hipestezije, distezije ili slabosti. U cilju sprečavanja nastanka potencijalno ireverzibilnih stanja pacijente na terapiji levofloksacinom treba savetovati da obaveste lekara pre nastavka terapije ako je došlo do razvoja simptoma neuropatije kao što su bol, osećaj žarenja, mravinjanje, utrnutost ili slabost (videti odeljak 4.8).

Hepatobilijarna oboljenja

Kod primene levofloksacina su prijavljeni slučajevi nekroze jetre, pa čak i insuficijencija jetre sa smrtnim ishodom, posebno kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima, kao što je sepsa (videti odeljak 4.8). Ukoliko se jave znakovi i simptomi oboljenja jetre kao što su anoreksija, žutica, taman urin, pruritus, osetljivost abdomena, pacijenta treba savetovati da prekine terapiju i obrati se lekaru.

Egzacerbacija miastenije gravis

Fluorohinoloni, uključujući levofloksacin, su neuromišićni blokatori i mogu da pogoršaju slabost mišića kod pacijenata sa miastenijom gravis. Ozbiljne neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet, uključujući smrt, kao i potreba za veštačkim disanjem, povezane su sa primenom fluorohinolona kod

pacijenata sa miastenijom gravis. Levofloksacin se ne preporučuje kod pacijenata sa miastenijom gravis u anamnezi.

Poremećaji vida

Ako dođe do poremećaja vida ili nekog neželjenog dejstva na očima odmah konsultovati oftalmologa (videti odeljke 4.7 i 4.8).

Superinfekcija

Primena levofloksacina, naročito produžena, može dovesti do povećanja broja neosetljivih mikroorganizama. Ukoliko dođe do superinfekcije tokom terapije, neophodno je primeniti odgovarajuće mere.

Interferencije sa laboratorijskim testovima

Ukoliko pacijenti primaju levofloksacin, moguća je pojava lažno-pozitivnih rezultata testa detekcije opijata u urinu. Možda će biti potrebno da se rezultat potvrdi osetljivijom metodom.

Levofloksacin može da inhibira rast bakterije *Mycobacterium tuberculosis* i zbog toga može dati lažno-negativne rezultate kod bakteriološkog dijagnostikovanja tuberkuloze.

Aneurizma i disekcija aorte, i regurgitacija/slabost srčanog zaliska

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebno kod starijih pacijenata, kao i aortne i mitralne valvularne regurgitacije nakon primene fluorohinolona. Prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad sa rupturom kao komplikacijom (uključujući i smrtno slučajeve), kao i slučajevi regurgitacije/slabosti bilo kog srčanog zaliska kod pacijenata koji su uzimali fluorohinolone (videti odeljak 4.8).

Zbog toga fluorohinolone treba primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatском bolešću ili kongenitalnim oboljenjem srčanih zalistaka u porodičnoj anamnezi, ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte ili oboljenje srčanih zalistaka, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju za:

- aneurizmu i disekciju aorte, kao i za regurgitaciju/slabost srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su *Marfan*-ov sindrom, *Ehlers-Danlos*-ov sindrom, *Turner*-ov sindrom, *Behçet*-ova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularni poremećaji kao što su *Takayasu*-ov arteritis ili arteritis džinovskih ćelija arterija, poznata ateroskleroza ili *Sjögren*-ov sindrom) ili dodatno
- regurgitaciju/slabost srčanog zaliska (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte, kao i njihove rupture, takođe može biti povećan kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji sistemskim kortikosteroidima.

U slučaju iznenadnog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa pacijentima treba savetovati da se u odmah obrate lekaru u službu hitne medicinske pomoći.

Pacijente treba savetovati da hitno potraže medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, novonastalih srčanih palpitacija ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Akutni pankreatitis

Kod pacijenata koji koriste levofloksacin može se javiti akutni pankreatitis. Pacijentima treba objasniti karakteristične simptome akutnog pankreatitisa. Pacijente kod kojih se jave mučnina, nelagodnost u abdomenu, akutni bol u abdomenu ili povraćanje treba odmah pregledati. Kod sumnje na akutni pankreatitis, potrebno je obustaviti primenu levofloksacina; ako se akutni pankreatitis potvrdi, primenu levofloksacina ne treba nastavljati. Potreban je oprez kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi (videti odeljak 4.8).

Poremećaji krvi

Tokom lečenja levofloksacinom mogu se razviti oštećenje koštane srži, uključujući leukopeniju, neutropeniju, pancitopeniju, hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, aplastičnu anemiju ili agranulocitozu

(videti odeljak 4.8). Ako se sumnja na bilo koji od ovih poremećaja krvi, potrebno je pratiti krvnu sliku. U slučaju odstupanja u nalazima, treba razmotriti prekid lečenja levofloksacinom

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na lek Lebel

Soli gvožđa, soli cinka, antacidi koji sadrže magnezijum ili aluminijum, didanozin

Resorpcija levofloksacina je značajno smanjena ukoliko se primeni istovremeno sa solima gvožđa, antacidima koji sadrže magnezijum ili aluminijum i didanozinom (isključivo formulacija didanozina sa puferskim sistemom koji sadrži aluminijum ili magnezijum). Istovremena primena levofloksacina i multivitamina koji sadrže cink dovodi do smanjenja njihove oralne resorpcije. Preporuka je da se preparati koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katjone kao što su soli gvožđa, cinka ili antacidi koji sadrže magnezijum ili aluminijum ili didanozin (isključivo formulacija didanozina sa aluminijumom i magnezijumom, koja sadrži pufere) ne uzimaju 2 sata pre ili posle primene leka Lebel (videti odeljak 4.2). Soli kalcijuma minimalno utiču na oralnu resorpciju levofloksacina.

Sukralfat

Bioraspoloživost levofloksacina je značajno smanjena kad se primenjuje istovremeno sa sukralfatom. Ukoliko se moraju primeniti zajedno, najbolje je primeniti sukralfat 2 sata nakon primene levofloksacina (videti odeljak 4.2).

Teofilin, fenbufen i slični nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

U kliničkoj studiji nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije između levofloksacina i teofilina. Međutim, može doći do značajnog sniženja praga za nastanak konvulzija prilikom istovremene primene hinolona sa teofilinom, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima ili drugim lekovima koji snižavaju taj prag. U prisustvu fenbufena dolazi do povećanja koncentracije levofloksacina za oko 13%, u poređenju sa koncentracijom koja se postiže primenom levofloksacina u monoterapiji.

Probenecid i cimetidin

Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan uticaj na izlučivanje levofloksacina. Cimetidin smanjuje bubrežni klirens levofloksacina za 24%, a probenecid za 34%. To je zato što oba leka mogu da blokiraju renalnu tubularnu sekreciju levofloksacina. Međutim, statistički značajne kinetičke razlike pri dozama ispitivanim u studiji nisu bile klinički značajne.

Oprez se savetuje kada se levofloksacin primenjuje istovremeno sa lekovima koji utiču na tubularnu bubrežnu sekreciju, kao što su probenecid i cimetidin, posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega.

Druge važne informacije

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima pokazano je da nije bilo nikakvih klinički bitnih promena u farmakokinetici levofloksacina, pri istovremenoj primeni sa kalcijum-karbonatom, digoksinom, glibenklamidom i ranitidinom.

Dejstvo leka Lebel na druge lekove

Ciklosporin

Poluvreme eliminacije ciklosporina povećano je za oko 33% kada se primeni zajedno sa levofloksacinom.

Antagonisti vitamina K

Povećane vrednosti parametara koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenje, koje može biti ozbiljno, zabeleženi su kod pacijenata koji su bili istovremeno lečeni levofloksacinom i antagonistima vitamina K (npr. varfarinom). Zbog toga je potrebno pratiti rezultate testova koagulacije kod pacijenata koji uzimaju antagoniste vitamina K (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji produžavaju QT interval

Levofloksacin, kao i druge fluorohinolone, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju lekove za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmike IA i III klase, triciklične antidepresive, makrolide, antipsihotike; videti odeljak 4.4 – Produženje QT intervala)

Ostale relevantne informacije

U studiji koja se bavila ispitivanjem farmakokinetičkih interakcija, levofloksacin nije pokazao uticaj na farmakokinetiku teofilina (koji je supstrat za CYP1A2), što znači da levofloksacin ne inhibira CYP1A2.

Druge vrste interakcija

Hrana

Nema klinički značajne interakcije sa hranom. Zbog toga se lek Lebel može uzimati nezavisno od uzimanja obroka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničeni broj podataka o primeni levofloksacina tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju direktan ili indirektan štetan uticaj u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Međutim, zbog nedostatka podataka o ispitivanjima na ljudima i zbog eksperimentalnih podataka koji ukazuju na postojanje rizika od oštećenja hrskavice nosećih zglobova organizma u razvoju koje mogu izazvati fluorohinoloni, levofloksacin se ne sme primenjivati kod trudnica (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Primena leka Lebel je kontraindikovana za primenu u toku dojenja. Nema dovoljno podataka o izlučivanju levofloksacina u humano mleko; međutim, ostali fluorohinoloni se izlučuju u majčino mleko. U nedostatku podataka o uticaju na ljude i zbog rizika od oštećenja hrskavice nosećih zglobova organizma u razvoju koje mogu izazvati fluorohinoloni, levofloksacin se ne sme primenjivati kod dojilja (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Plodnost

Levofloksacin nije izazvao oštećenje fertiliteta ili reproduktivnog sistema kod pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Lebel ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neka neželjena dejstva (npr. nesvestica/vrtoglavica, pospanost, poremećaj vida) mogu da oslabe koncentraciju i sposobnost reagovanja, i samim tim mogu predstavljati rizik u situacijama kada su ove sposobnosti od naročitog značaja (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama).

4.8. Neželjena dejstva

Informacije o neželjenim dejstvima u nastavku teksta su zasnovane na podacima iz kliničkih ispitivanja, kojima je obuhvaćeno više od 8300 pacijenata, kao i prijavama neželjenih dejstava nakon stavljanja leka u promet.

Učestalost neželjenih dejstava navedena je prema sledećoj konvenciji: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U svakoj kategoriji učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Česta	Povremena	Retka	Nepoznata
----------------------	-------	-----------	-------	-----------

Infekcije i infestacije		Gljivične infekcije, uključujući infekciju kandidom, rezistentnost mikroorganizama		
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija, eozinofilija	Trombocitopenija, neutropenija	Oštećenje koštane srži uključujući aplastičnu anemiju, pancitopenija, agranulocitoza, hemolitička anemija,
Poremećaji imunskog sistema			Angioedem, preosetljivost (videti odeljak 4.4)	Anafilaktički šok ^a , anafilaktoidni šok ^b (videti odeljak 4.4)
Endokrini poremećaji			Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija	Hipoglikemija, posebno kod dijabetičara, hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4)	Hiperglikemija (videti odeljak 4.4)
Psihijatrijski poremećaji*	Nesanica	Anksioznost, konfuzija, nervoza	Psihoteične reakcije (sa npr. halucinacijama, paranojom), depresija, agitacija, neuobičajeni snovi, noćne more, delirijum	Psihoteični poremećaji sa tendencijom samopovređivanja, uključujući suicidalne ideje ili pokušaje (videti odeljak 4.4), manija
Poremećaji nervnog sistema *	Glavobolja, vrtoglavica	Somnolencija, tremor, disgeuzija	Konvulzije (videti odeljke 4.3 i 4.4), parestezije, poremećaj pamćenja	Periferna senzorna neuropatija (videti odeljak 4.4), periferna senzomotorna neuropatija (videti odeljak 4.4), parosmija uključujući anosmiju, diskinezija, ekstrapiramidalni poremećaj, ageuzija, sinkopa, benigna intrakranijalna hipertenzija Mioklonus
Poremećaji oka *			Poremećaji vida, poput zamućenja vida (videti odeljak 4.4)	Prolazni gubitak vida (videti odeljak 4.4), uveitis
Poremećaji uha i labirinta *		Vertigo	Tinitus	Gubitak sluha, oslabljen sluh
Kardiološki poremećaji**				Ventrikularna tahikardija koja može dovesti do srčanog zastoja, ventrikularna aritmija i <i>torsade de pointes</i> (prijavljene uglavnom kod

			Tahikardija, palpitacije	pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala), produžen QT interval na EKG zapisu (videti odeljke 4.4 i 4.9)
Vaskularni poremećaji**	Odnosi se samo na i.v. oblike: flebitis		Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja		Bronhospazam, alergijski pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, povraćanje, mučnina	Abdominalni bol, dispepsija, flatulencija, konstipacija		Hemoragijska dijareja, koja u retkim slučajevima može da ukazuje na enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4), pankreatitis (videti odeljak 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje vrednosti enzima jetre (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	Povećanje koncentracije bilirubina u krvi		Žutica i teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve akutne insuficijencije jetre sa smrtnim ishodom, prvenstveno kod pacijenata sa teškim postojećim oboljenjima (videti odeljak 4.4), hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva ^b		Osip, svrab, urtikarija, hiperhidroza	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) (videti odeljak 4.4), lokalizovana reakcija na koži usled primene leka (engl. <i>fixed drug eruption</i>)	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , reakcija fotosenzitivne reakcije (videti odeljak 4.4), leukocitoklastični vaskulitis, stomatitis, hiperpigmentacija kože, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		Artralgija, mialgija	Oboljenja tetiva (videti odeljke 4.3 i 4.4), uključujući tendinitis (npr. Ahilova tetiva), mišićna slabost koja može biti od posebnog značaja kod pacijenata sa miastenijom gravis (videti odeljak 4.4)	Rabdomioliza, ruptura tetive (npr. Ahilova tetiva) (videti odeljke 4.3 i 4.4), ruptura ligamenata, ruptura mišića, artritis
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Povećana vrednost kreatinina u krvi	Akutna bubrežna insuficijencija (npr. zbog intersticijskog nefritisa)	

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*	Odnosi se samo na i.v. oblike: reakcija na mestu infuzije (bol, crvenilo)	Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima, i ekstremitetima)
---	---	----------	-----------	---

^a Anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije mogu ponekad da se jave već nakon prve doze.

^b Mukokutane reakcije mogu ponekad da se jave i nakon prve doze.

Ostala neželjena dejstva koja su povezana sa upotrebom fluorohinolona uključuju:

- napade porfirije kod pacijenata koji boluju od porfirije.

*Veoma retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija koje zahvataju nekoliko organskih sistema i čula, a ponekad i više njih istovremeno (uključujući reakcije poput tendinitisa, rupture tetive, artralgijske, bola u ekstremitetima, poremećaja hoda, neuropatije udružene sa parestezijom i neuralgijom, umora, psihijatrijskih simptoma (uključujući poremećaja spavanja, anksioznost, napade panike, depresiju i suicidalne ideacije), poremećaj pamćenja i koncentracije, i oštećenja čula sluha, vida, ukusa i mirisa) zabeženi su u vezi sa primenom hinolona i fluorohinolona, u nekim slučajevima nezavisno od prethodno prisutnih faktora rizika (videti odeljak 4.4).

**Prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad praćen rupturom kao komplikacijom (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom), kao i slučajevi regurgitacije/slabosti bilo kog srčanog zalistka kod pacijenata koji su primali fluorohinolone (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prema ispitivanjima toksičnosti na životinjama i kliničkim farmakološkim studijama sa supratapijskim dozama, najvažniji znaci koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacinom su poremećaji centralnog nervnog sistema poput konfuzije, vrtoglavice, poremećaja svesti i konvulzija, produženje QT intervala, kao i gastrointestinalne reakcije kao što su nauzeja i mukozne erozije.

CNS efekti, u koje spadaju konfuzno stanje, konvulzije, mioklonus, halucinacije i tremor, su zabeležene tokom postmarketinškog praćenja.

U slučaju predoziranja, primeniti simptomatsku terapiju. Treba pratiti EKG usled moguće pojave produžavanja QT intervala. Antacidi se mogu koristiti da spreče eroziju gastrične mukoze.

Hemodijaliza, uključujući peritonealnu dijalizu i CAPD, nisu delotvorni u otklanjanju levofloksacina iz organizma. Ne postoji specifični antidot.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hinolonski antibakterijski lekovi; fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA12

Levofloksacin je sintetski antibiotik klase fluorohinolona i predstavlja S(-) enantiomer racemske aktivne supstance ofloksacin.

Mehanizam dejstva

Kao fluorohinolonski antibakterijski lek, levofloksacin deluje na kompleks DNK-DNK giraza i na topoizomerazu IV.

FK/FD odnos

Stepen baktericidne aktivnosti levofloksacina zavisi od odnosa maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) ili površine ispod krive (PIK) i minimalne inhibitorne koncentracije (MI).

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na levofloksacin se postiže korak po korak, tako što dolazi do mutacija na ciljnim mestima obe topoizomeraze tip II, DNK girazi i topoizomerazi IV. Drugi mehanizmi rezistencije kao što su propustljivost barijere (uobičajeno kod bakterije *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizmi efluksa takođe mogu da utiču na osetljivost bakterija na levofloksacin.

Postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih fluorohinolona. Usled mehanizma dejstva ne postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih klasa antibakterijskih lekova.

Granične vrednosti MIC (minimalna inhibitorna koncentracija)

Granične vrednosti MIC preporučene od strane EUCAST, razdvajaju osetljive od intermedijarno osetljivih mikroorganizama, kao i intermedijarno osetljive mikroorganizme od rezistentnih. Vrednosti MIC testiranja (mg/L) su date u tabeli.

EUCAST kliničke granične vrednosti MIC za levofloksacin (verzija 10.0, 2020-01-01):

Uzročnik	Osetljiv	Rezistentan
Enterobacteriaceae	$\leq 0,5$ mg/L	> 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001$ mg/L	> 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/L	> 1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaza-negativne stafilokoke	$\leq 0,001$ mg/L	> 1 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ 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> i <i>urinae</i> ²	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Aeromonas</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/L	> 1 mg/L
FK-FD granične vrednosti koje nisu vezane za vrstu	$\leq 0,5$ mg/L	> 1 mg/L

¹samo za nekomplikovane infekcije urinarnog trakta.

²osetljivost se može zaključiti na osnovu osetljivosti na ciprofloksacin.

Prevalencija rezistencije može da varira geografski i tokom vremena za određene vrste, pa je poznavanje tzv. lokalne rezistencije poželjno, posebno ako se radi o teškim infekcijama. Po potrebi, treba potražiti stručni savet ukoliko je lokalna rezistencija takva da je korist od primene leka za neke infekcije dovedena u pitanje.

<u>Vrste koje su obično osetljive na levofloksacin</u>
<u>Aerobne Gram - pozitivne bakterije</u>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> osetljiv na meticilin
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococci</i> , grupa C i G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aerobne Gram - negativne bakterije</u>
<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>
<u>Anaerobne bakterije</u>
<i>Peptostreptococcus</i>
<u>Ostale</u>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<u>Vrste kod kojih se može razviti stečena rezistencija</u>
<u>Aerobne gram - pozitivne bakterije</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentan na meticilin [#]
Koagulaza negativne <i>Staphylococcus spp.</i>
<u>Aerobne gram - negativne bakterije</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobne bakterije</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Prirodno rezistentni sojevi</u>
<u>Aerobne Gram - pozitivne bakterije</u>

Meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* verovatno poseduje korezistenciju na fluorohinolone, uključujući levofloksacin.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oralno primenjen levofloksacin se brzo i skoro kompletno resorbuje, a maksimalne koncentracije u plazmi se postižu unutar jednog do dva sata. Apsolutna bioraspoloživost je od 99 do 100%. Prisustvo hrane ima mali uticaj na resorpciju levofloksacina. Stanje ravnoteže se postiže unutar 48 sati nakon doznog režima od 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

Distribucija

Oko 30 – 40% levofloksacina je vezano za proteine u serumu.

Srednja vrednost volumena distribucije za levofloksacin je oko 100 L nakon pojedinačne doze i ponovljenih doza od 500 mg, što ukazuje na široku distribuciju u tkiva.

Prelazak u tkiva i tkivne tečnosti

Levofloksacin prodire u bronhijalnu mukozu, tečnost površinskog epitela, alveolarne makrofage, plućno tkivo, kožu (tečnost vezikule), tkivo prostate i urin. Međutim, levofloksacin slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost.

Biotransformacija

Levofloksacin se metaboliše u veoma maloj meri. Metaboliti koji nastaju su desmetil-levofloksacin i levofloksacin N-oksid. Oni čine manje od 5 % doze koja se izlučuje putem urina. Levofloksacin je stereohemijski stabilan i ne podleže hiralnoj inverziji.

Eliminacija

Nakon oralne i intravenske primene, levofloksacin se relativno sporo eliminiše iz plazme ($t_{1/2}$: 6-8 sati). Izlučivanje je u najvećoj meri putem urina (> 85 % od primenjene doze). Srednja vrednost ukupnog klirensa organizma za levofloksacin nakon 500 mg pojedinačne doze je bila $175 \pm 29,2$ mL/min. Nema značajnih razlika u farmakokinetici prilikom oralne ili intravenske primene levofloksacina, što upućuje da se oralna i intravenska primena mogu zameniti jedna drugom.

Linearnost

Levofloksacin podleže linearnoj farmakokinetici u rasponu doza od 50 do 1000 mg.

Posebne populacije

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom

Na farmakokinetiku levofloksacina utiče oštećenje funkcije bubrega. Sa smanjenjem funkcije bubrega smanjuje se i eliminacija putem bubrega i klirens levofloksacina. Samim tim poluvreme eliminacije je povećano, što je prikazano u tabeli:

Farmakokinetika kod bubrežne insuficijencije nakon pojedinačne doze od 500 mg

Cl _{cr} [mL/min]	< 20	20-49	50-80
Cl _R [mL/min]	13	26	57
t _{1/2} [sati]	35	27	9

Starije osobe

Nema značajnih razlika u farmakokinetici levofloksacina između mladih i starijih osoba, osim onih koje su uslovljene razlikom u klirensu kreatinina.

Razlike uslovljene polom

Odvojene analize kod pacijenata ženskog i muškog pola pokazale su da postoje male do zanemarljive razlike uslovljene polom u farmakokinetici levofloksacina. Nije dokazano da su ove razlike između polova klinički značajne.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Levofloksacin nije uticao na plodnost ili reproduktivne performanse kod pacova a jedini efekat na fetus bio je odloženo sazrevanje kao rezultat toksičnosti kod majke.

Levofloksacin nije indukovao gensku mutaciju bakterija ili ćelija sisara, ali je indukovao hromozomske aberacije kod ćelija pluća kineskih hrčaka u *in vitro* uslovima. Ovi efekti se mogu pripisati inhibiciji topoizomeraze II. *In vivo* testovi (mikronukleusni test, razmena sestrinskih hromatida, nepravilna sinteza DNA, testovi dominantne letalne mutacije) nisu pokazali genotoksični potencijal.

U studijama na miševima pokazana je fototoksičnost samo pri jako velikim dozama. Levofloksacin nije pokazao genotoksični potencijal u testovima fotomutagenosti, a smanjio je razvoj tumora u ispitivanjima fotokancerogenosti.

Kao i drugi fluorohinoloni, levofloksacin je pokazao toksične efekte na hrskavicu kod pacova i pasa (stvaranje plikova i šupljina). Ovi nalazi su bili izraženiji kod mladih jedinki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (PH-102);

Hipromeloza

Krospovidon;

Natrijum-stearilfumarat.

Film obloga:

Opadry Y-1-7000 White, sastava:

HPMC 5 cP-Methocel E5-LV;

Titan-dioksid (E172);

PEG 400.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

4 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Alu blister koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 7 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS, BEOGRAD (VRAČAR)
Brane Crnčevića 5, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003622422 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.08.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.09.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKST

Septembar, 2025.