

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Levalox[®], 250 mg, film tablete

Levalox[®], 500 mg, film tablete

INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Levalox, 250 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 250 mg levofloksacina u obliku levofloksacin, hemihidrata.

Levalox, 500 mg, film tablete

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: boja *Susnset yellow FCF* (E110).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Levalox, film tablete, 250 mg:

Duguljaste, bikonveksne, film tablete ružičaste boje sa podeonom linijom sa jedne strane tablete.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Levalox, film tablete, 500 mg:

Duguljaste, bikonveksne, film tablete narandžaste boje sa podeonom linijom sa jedne strane tablete.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Levalox film tablete je indikovano kod odraslih za lečenje sledećih infekcija:

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

Za lečenje dole navedenih infekcija levofloksacin 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 opstruktivne bolesti pluća, uključujući bronhitis.

- Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva.
- Nekomplikovani cistitis (*videti odeljak 4.4*).

Levofloksacin se, takođe, može koristiti za završetak terapije kod pacijenata kod kojih se stanje poboljšalo tokom inicijalne terapije levofloksacinom primenjenim intravenski.

Treba uzeti u obzir zvanične preporuke o pravilnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

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

Lek Levalox film tablete se takođe može koristiti za završetak terapije kod pacijenata kod kojih se stanje poboljšalo tokom inicijalnog lečenja levofloksacinom primenjenim intravenski; zahvaljujući bioekvivalentnosti parenteralnog i oralnog oblika, može se koristiti isto doziranje.

Doziranje

Preporuke za doziranje leka Levalox film tablete su sledeće:

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

Indikacije	Dnevna doza (u zavisnosti od težine infekcije)	Dužina terapije (u zavisnosti od težine infekcije)
Akutni bakterijski sinuzitis	500 mg jednom dnevno	10-14 dana
Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća, uključujući bronhitis	500 mg jednom dnevno	7-10 dana
Vanbolička 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 nedelja

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min)

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

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

(CAPD).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebno podešavanje 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 „Tendinitis i ruptura tetive” i „Produženje QT intervala”).

Pedijatrijska populacija

Levofloksacin je kontraindikovano kod dece i adolescenata u periodu rasta (videti odeljak 4.3).

Način primene

Tabletu treba progutati celu, bez prethodnog mrvljenja i sa dovoljno tečnosti. Tableta se može i podeliti na pola duž podeone linije, kako bi se uzela odgovarajuća doza leka. Lek se može uzimati tokom ili između obroka. Tablete treba 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 pufere sa magnezijumom) kao i primene sukralfata, s obzirom na to da može doći do smanjenja resorpcije leka (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Lek Levalox film tablete je kontraindikovano:

- 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 anamnestičkim podatkom o oboljenju tetiva povezanim sa uzimanjem fluorohinolona;
- kod dece ili adolescenata u periodu rasta;
- tokom trudnoće;
- tokom dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotrebu levofloksacina treba izbegavati kod pacijenata koji su u prošlosti imali ozbiljne neželjene reakcije kada su koristili hinolonske ili fluorohinolonske antibiotike (videti odeljak 4.8). Lečenje ovih pacijenata levofloksacinom treba započeti samo u odsustvu alternativnih mogućnosti lečenja i nakon pažljive procene koristi u odnosu na rizik (videti odeljak 4.3).

Rizici 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 antibiotici koji se uobičajeno primenjuju za lečenje MRSA infekcije se 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 *E. coli*, kao najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta, na fluorohinolone 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 iz eksperimenata na životinjama, uz ograničene podatke koji se odnose na humanu populaciju. Lekar treba da uzme u obzir nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o lečenju antraksa.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije

Veoma retki slučajevi dugotrajnih (u trajanju više meseci ili godina u kontinuitetu), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje utiču na različite, ponekad višestruke telesne sisteme (muskuloskeletne, nervne, psihijatrijske, čula) zabeleženi su kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone bez obzira na njihovu starost i prisustvo faktora rizika. Primenu levofloksacina treba odmah prekinuti nakon prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije i pacijente treba upozoriti da se za dalja uputstva obrate svom lekaru.

Tendinitis i rupture tetive

Tendinitis i ruptura tetive (naročito Ahilove tetive), ponekad bilateralno, mogu nastati u prvih 48 sati od započinjanja terapije hinolonima i fluorohinolonima. Do inflamacije i rupture tetive može doći čak i nekoliko meseci nakon prestanka lečenja. Rizik od nastanka tendinitisa i rupture tetive je povećan kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata sa transplantiranim solidnim organom, pacijenata koji primaju dnevnu dozu leka od 1000 mg levofloksacina, kao i onih koji se istovremeno leče kortikosteroidima. Zbog toga, istovremenu primenu kortikosteroida treba izbegavati.

Na prvi znak tendinitisa (na primer bolno oticanje, zapaljenje) terapiju levofloksacinom treba prekinuti i razmotriti alternative. Potrebno je mirovanje zahvaćenog ekstremiteta. Ako se pojave znaci tendinopatije, ne smeju se primenjivati kortikosteroidi.

*Bolest povezana sa bakterijom *Clostridium difficile**

Ukoliko dođe do pojave dijareje, naročito teške i uporne, sa prisustvom krvi ili bez prisustva krvi u stolici, tokom ili nakon terapije levofloksacinom (uključujući i nekoliko nedelja nakon prestanka terapije), može biti simptom bolesti povezane sa *Clostridium difficile* (CDAD). Bolest povezana sa 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 CDAD potvrđena, levofloksacin 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 sniziti prag za pojavu konvulzija i izazvati epileptični napad. Levofloksacin je kontraindikovan kod pacijenata sa epilepsijom u istoriji bolesti (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 sa aktivnim supstancama koje snižavaju 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

Levofloksacin se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa latentnom ili postojećom deficijencijom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, s obzirom na to da oni mogu biti skloni hemolitičkim reakcijama prilikom primene hinolonskih antibiotika. Prema tome, ako je potrebno primeniti levofloksacin kod ovakvih pacijenata, neophodno je pratiti potencijalnu pojavu hemolize.

Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

S obzirom na to da se levofloksacin izlučuje pretežno putem bubrega, potrebno je korigovati dozu levofloksacina kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (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 povremeno javiti 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 mere.

Teške reakcije na koži

Tokom primene levofloksacina uočena je pojava teških reakcija na koži uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: takođe poznata kao *Lyell-ov* sindrom), *Steven-Johnson-ov* sindrom (SJS) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Pri propisivanju leka, pacijenta treba informisati o znacima i simptomima teških reakcija na koži i treba ga pažljivo pratiti. Ukoliko se znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije jave, terapiju levofloksacinom treba odmah prekinuti i razmotriti alternativnu terapiju. Ako se pri primeni levofloksacina kod pacijenta javi ozbiljna reakcija kao što je SJS, TEN ili DRESS, ni pod kojim uslovom se ne sme nastaviti terapija u bilo koje vreme.

Disglikemija

Kao i prilikom primene ostalih hinolona, može doći do promene koncentracije glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju, koje se češće javljaju kod starijih pacijenata, obično kod dijabetičara na terapiji oralnim antidijabetikom (npr. glibenklamid) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Zbog toga je neophodno pažljivo praćenje koncentracije glukoze kod dijabetičara (videti odeljak 4.8).

Terapiju levofloksacinom treba odmah prekinuti ako se kod pacijenta javi poremećaj koncentracije glukoze u krvi i razmotriti primenu alternativne ne-fluorohinolonske antibakterijske terapije.

Prevenција fotosenzitivnosti

Prijavljeni su slučajevi pojave fotosenzitivnosti tokom primene levofloksacina (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da se pacijenti ne izlažu nepotrebno jakom suncu ili veštačkim izvorima UV zraka (npr. kvarcna lampa, solarijum) tokom terapije i 48 sati po završetku 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 ako se ti lekovi primenjuju istovremeno (videti odeljak 4.5.).

Psihotične reakcije

Kod pacijenata koji su na terapiji hinolonima, uključujući i levofloksacin, zabeležene su pojave psihotičnih reakcija. Veoma retko reakcije su progredirale do suicidalnih misli i samopovređivanja, čak i posle samo jedne doze levofloksacina (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave ovakvog ponašanja, primenu levofloksacina treba odmah obustaviti i pacijenta treba uputiti da se javi svom lekaru. Treba razmotriti alternativnu antibakterijsku terapiju ne-hinolonima i primeniti adekvatne mere. Levofloksacin se mora primeniti sa posebnim oprezom 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, na primer:

- sindroma kongenitalno produženog QT intervala,
- istovremene upotrebe lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (na primer antiaritmici klase IA i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici),
- poremećaja ravnoteže elektrolita (na primer hipokalijemija, hipomagnezijemija),
- srčanih 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

Prijavljeni su slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koja rezultira parestezijom, hipoestezijom, dizestezijom ili slabošću kod pacijenata koji su primali hinolonske i fluorohinolonske antibiotike. Pacijentima koji se leče levofloksacinom treba savetovati da obaveste svog lekara pre nastavka lečenja ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, osećaj žarenja, mravinjanje, utrnulost ili slabost kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnih stanja (videti odeljak 4.8).

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi nekroze jetre, pa čak i fatalne insuficijencije jetre, posebno kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima, kao što je sepsa (videti odeljak 4.8). Ukoliko se jave simptomi hepatičnog oboljenja (anoreksija, žutica, taman urin, pruritus, osetljivost abdomena), pacijente treba savetovati da prekinu terapiju i kontaktiraju lekara.

Egzacerbacija miastenije gravis

Fluorohinoloni, uključujući levofloksacin, su neuromišićni blokatori i mogu da pogoršaju slabost mišića kod pacijenata sa miastenijom gravis. Postmarketinški prijavljene ozbiljne neželjene reakcije, uključujući smrt, kao i potreba za veštačkim disanjem, povezane su sa primenom fluorohinolona kod pacijenata sa miastenijom gravis.

Levofloksacin se ne preporučuje pacijentima sa miastenijom gravis u anamnezi.

Poremećaji vida

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

Superinfekcija

Primena levofloksacina, naročito produžena, može rezultirati povećanjem broja neosetljivih mikroorganizama. Ukoliko tokom terapije dođe do superinfekcije, 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 specifičnijom metodom.

Levofloksacin može da inhibira rast bakterije *Mycobacterium tuberculosis* i samim tim, da uslovi pojavu lažno-negativnih rezultata kod bakteriološkog dijagnostikovanja tuberkuloze.

Aneurizma aorte i disekcija aorte, i regurgitacija srčanih zalistaka

Epidemiološke studije su pokazale povećan rizik od nastanka aneurizme i disekcije aorte kao i od regurgitacije aortne i mitralne valvule nakon primene fluorohinolona, naročito kod starijih osoba. Zabeleženi su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovani rupturom (uključujući i smrtni ishod) i regurgitacije bilo kog od srčanih zalistaka kod pacijenata nakon primene fluorohinolona (videti odeljak 4.8). Prema tome, fluorohinolone treba koristiti samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon uzimanja u obzir drugih terapijskih opcija kod pacijenata koji u porodičnoj anamnezi imaju aneurizme, kod pacijenata sa već postojećom aneurizmom aorte ili disekcijom aorte, kod bolesti srčanih zalistaka ili kod pacijenata kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja ga čine predisponiranim.

- za nastanak aneurizme aorte i disekciju aorte i za regurgitaciju srčanog zalistka (na primer *Marfan-ov* sindrom, vaskularni *Ehlers-Danlos-ov* sindrom, *Turner-ov* sindrom, *Behcet-ova* bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis poznata ateroskleroza). U slučaju iznenadnog bola u abdomenu, grudnom košu ili leđima, savetovati pacijenta da se odmah obrati službi hitne medicinske pomoći.
- za nastanak aneurizme aorte i disekciju aorte (na primer vaskularni poremećaji kao što su *Takayasu* arteritis, arteritis gigantskih ćelija, poznate arteroskleroze ili *Sjogren-ov* sindrom).
- za nastanak regurgitacije srčanog zalistka (na primer infektivni endocarditis),

Rizik od aneurizme i disekcije aorte, kao i njihova rupture takođe se može povećati kod pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji sistemskim kortikosteroidima.

U slučaju iznenadnih bolova u trbuhu, grudima ili leđima, pacijentima treba savetovati da se odmah obrate lekaru u službi za hitne slučajeve.

Lek Levalox film tablete sadrži pomoćnu supstancu boja *Sunset yellow FCF* (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo lekova na levofloksacin

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 fluorohinolona 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 levofloksacina (videti odeljak 4.2). Soli kalcijuma imaju minimalan uticaj 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%.

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 imale klinički značaj.

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

Ostale 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.

Uticaj levofloksacina 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 vrednosti 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 koriste lekove za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmike IA i III klase, triciklične antidepresive, makrolide, antipsihotike) (videti odeljak 4.4).

Ostale relevantne informacije

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

Drugi oblici interakcija

Hrana

Nema klinički značajne interakcije sa hranom. Zbog toga se lek Levalox film tablete 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 na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Međutim, zbog nedostatka podataka o ispitivanjima na ljudima i zbog eksperimentalnih podataka koji ukazuju na moguću opasnost 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

Levofloksacin je kontraindikovan 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 eksperimentalnih podataka koji ukazuju na rizik 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 ne utiče na plodnost i reproduktivnu funkciju kod pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ovaj lek ima mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neka neželjena dejstva (npr. nesvestica/vrtoglavica, pospanost, poremećaj vida) mogu oslabiti koncentraciju i sposobnost reagovanja, pa samim tim predstavljaju opasnost u situacijama kad su te sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama).

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće informacije se baziraju na podacima iz kliničkih ispitivanja u kojima je učestvovalo više od 8300 pacijenata, kao i na opsežnom postmarketinškom iskustvu.

Učestalost neželjenih dejstava definiše se na osnovu sledećih kriterijuma:

Veoma često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100, < 1/10$

Povremeno: $\geq 1/1000, < 1/100$

Retko: $\geq 1/10000, < 1/1000$

Veoma retko: $< 1/10000$

Nepoznata učestalost: (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti iz dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>		Gljivične infekcije uključujući infekciju <i>Candida sp.</i> , Rezistencija mikroorganizama		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Leukopenija Eozinofilija	Trombocitopenija Neutropenija	Pancitopenija Agranulocitoza Hemolitička anemija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Angioedem Hipersenzitivnost (videti odeljak 4.4)	Anafilaktički šok ^a Anafilaktoidni šok ^a (videti odeljak 4.4)
<i>Endokrini poremećaji</i>			Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretičkog hormona (SIADH)	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		Anoreksija	Hipoglikemija naročito kod pacijenata sa dijabetesom, Hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4)	Hiperglikemija (videti odeljak 4.4)
<i>Psihijatrijski poremećaji*</i>	Nesanica	Anksioznost Stanje konfuzije Nervoza	Psihotična reakcija (npr. sa halucinacijama, paranojama) Depresija Agitacija Abnormalni snovi Noćne more Delirijum, Oštećenje memorije	Psihotični poremećaji sa samougrožavajućim ponašanjem uključujući suicidalne ideje ili pokušaj samoubistva (videti odeljak 4.4)

<i>Poremećaji nervnog sistema*</i>	Glavobolja Vrtoglavica	Somnolencija Tremor Disgeuzija	Konvulzije (videti odeljke 4.3 i 4.4) Parestezija Oštećenje memorije	Periferna senzorna neuropatija (videti odeljak 4.4) Periferna senzorno-motorna neuropatija (videti odeljak 4.4) Poremećaj mirisa (parosmija), uključujući anosmiju Diskinezija Ekstrapiramidalni poremećaj Ageuzija Sinkopa Benigna intrakranijalna hipertenzija
<i>Poremećaji oka*</i>			Poremećaji vida kao što je zamagljen vid (videti odeljak 4.4)	Prolazni gubitak vida (videti odeljak 4.4) Uveitis
<i>Poremećaji uha i labirinta*</i>		Vertigo	Zujanje u ušima (tinitus)	Gubitak sluha Oštećenje sluha
<i>Kardiološki poremećaji**</i>			Tahikardija, Palpitacije	Ventrikularna tahikardija, koja može dovesti do srčanog zastoja, Ventrikularne aritmije i <i>Torsades de pointes</i> (zabeleženi prvenstveno kod pacijenata sa faktorima rizika za pojavu produženja QT intervala), Produžen QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljke 4.4 i 4.9)
<i>Vaskularni poremećaji**</i>	<u><i>Samo pri primeni i.v. inj.:</i></u> flebitis		Hipotenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Dispneja		Bronhospazam, Alergijski pneumonitis

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja Povraćanje Mučnina	Abdominalni bol Dispepsija Flatulencija Konstipacija		Dijareja – hemoragijska, koja u veoma retkim slučajeva može predstavljati znak enterokolitisa, uključujući pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4) Pankreatitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Povećane vrednosti enzima jetre (ALT/AST, alkalna fosfataza, GGT)	Povećana koncentracija bilirubina u krvi		Žutica i teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve otkazivanja jetre sa smrtnim ishodom, primarno kod pacijenata sa teškim već postojećim oboljenjima (videti odeljak 4.4) Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva^b</i>		Osip Svrab Urtikarija Hiperhidroza	Reakcija na lekove praćena eoznofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (videti odeljak 4.4), Fiksirane erupcije izazvane lekom	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens–Johnson-ov sindrom</i> , <i>Erythema multiforme</i> Reakcije preosetljivosti na svetlost (videti odeljak 4.4) Leukocitoklastični vaskulitis Stomatitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*</i>		Artralgija Mijalgija	Poremećaj tetive (videti odeljke 4.3 i 4.4) uključujući tendinitis (npr. Ahilove tetive) Slabost mišića koja može biti značajna kod pacijenata sa mijastenijom gravis (videti odeljak 4.4)	Rabdomioliza Ruptura tetive (npr. Ahilove tetive) (videti odeljke 4.3 i 4.4) Ruptura ligamenta Ruptura mišića Artritis

<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Povećan kreatinin u krvi	Akutna bubrežna insuficijencija (npr. usled intersticijalnog nefritisa)	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*</i>	<i>Samo pri primeni i.v. inj.:</i> Reakcija na mestu primene (bol, crvenilo)	Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima, i ekstremitetima)

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

^bMukokutane reakcije mogu ponekad da se jave već nakon prve doze.

Druga neželjena dejstva koja su povezana sa upotrebom fluorohinolona uključuju:

- napadi porfirije kod pacijenata koji boluju od porfirije.

*Prilikom primene hinolonskih i fluorohinolonskih antibiotika zabeleženi su veoma retki slučajevi dugotrajnih (u trajanju više meseci ili godina u kontinuitetu), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija koje utiču na različite, ponekad višestruke, klase sistema organa i čula (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom, depresijom, umorom, oštećenjem pamćenja, poremećaj spavanja i oštećenje čula sluha, vida, ukusa i mirisa), u nekim slučajevima bez obzira na postojeće faktore rizika (videti odeljak 4.4).

** Zabeleženi su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovani rupturom (uključujući i smrtni ishod) i regurgitacije bilo kog od srčanih zalistaka kod pacijenata nakon primene fluorohinolona (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 supratherapijskim 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 erozije mukoze.

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

U slučaju predoziranja, primeniti simptomatsku terapiju. Pratiti EKG usled moguće pojave produženja QT intervala. Antacidi se mogu koristiti da spreče eroziju gastrične mukoze. Hemodijaliza, uključujući peritonealnu dijalizu i CAPD, nisu delotvorni u uklanjanju levofloksacina iz organizma. Ne postoji specifični antidot.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; hinoloni; 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.

PK/PD odnos

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

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 generalno ne postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih klasa antibakterijskih lekova.

Granice testova osetljivosti

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

EUCAST kliničke granične vrednosti MIC za levofloksacin (verzija 2.0, 2012-01-01):

Patogen	Osetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</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>		
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	≤0.001 mg/L	>1 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C i G</i>	≤0.001 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i>	≤0,06 mg/L	>0,06 mg/L
<i>M.catarrhalis</i>	≤0,125 mg/L	>0,125 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L

<i>Aerococcusanguinicola and urinae</i> ²	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
Vrednosti koje nisu vezane za vrstu	≤0,5 mg/L	>1 mg/L

¹Samo nekomplikovane infekcije urinarnog trakta

²Osetljivost se može zaključiti iz osetljivosti na ciprofloksacin

Prevalencija rezistencije varira geografski i vremenom može da se promeni 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.

Vrste koje su obično osetljive na levofloksacin

Aerobne Gram - pozitivne bakterije

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus osetljiv na meticilin

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, grupa C i G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Aerobne Gram - negativne bakterije

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Anaerobne bakterije

Peptostreptococcus

Ostale

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Vrste kod kojih se može razviti stečena rezistencija

Aerobne Gram - pozitivne bakterije

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin[#]

Koagulaza negativne *Staphylococcus spp.*

Aerobne Gram - 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

Prirodno rezistentni sojevi

Aerobne Gram - pozitivne bakterije

Enterococcus faecium

Meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* vrlo 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 h nakon primene od 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

Distribucija

Oko 30 – 40% levofloksacina je vezano za serumske proteine. 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.

Prodiranje u tkiva i telesne 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 desmetillevofloksacin i levofloksacin N-oksidi. Oni čine manje od 5 % doze koja se izlučuje putem urina. Levofloksacin je stereohemijski stabilan i ne podleže hiraloj inverziji.

Eliminacija

Nakon oralne i intravenske primene, levofloksacin se relativno sporo eliminiše iz plazme ($t_{1/2}$: 6-8 sati). Izlučuje se primarno putem bubrega (> 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 govori u prilog tome 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} [h]	35	27	9

Starije osobe

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

Polne razlike

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban štetan uticaj na ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Levofloksacin nije uticao na plodnost ili reproduktivne performanse kod pacova. Kao rezultat maternalne toksičnosti dolazi jedino do odloženog sazrevanja fetusa.

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 visokim 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

Levalox, film tablete, 250 mg:

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna;
hidroksipropilceluloza;
krospovidon (tip A);
magnezijum-stearat.

Film obloga:

hipromeloza;
makrogol 4000;
boja *Indigo carmine* (E132);
boja *Sunset yellow FCF* (E110);
titan-dioksid (E171);
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

Levalox, film tablete, 500 mg:

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna;
hidroksipropilceluloza;
krospovidon (tip A);
magnezijum-stearat.

Film obloga:

hipromeloza;
makrogol 4000;
boja *Indigo carmine* (E132);
boja *Sunset yellow FCF* (E110);
titan-dioksid (E171);
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Levalox, film tablete, 250 mg:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVDC//Al) sa 5 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa 5 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Levalox, film tablete, 500 mg:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVDC//Al) sa 5 ili 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 7 film tableta (ukupno 7 film tableta) ili 2 blistera sa 5 film tableta (ukupno 10 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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Levalox, 250 mg, film tablete, 10 film tableta: 515-01-02182-20-001

Levalox, 500 mg, film tablete, 7 film tableta: 515-01-02183-20-002

Levalox, 500 mg, film tablete, 10 film tableta: 515-01-02184-20-002

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

Datum prve dozvole: 01.10.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 19.04.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2021.