

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Alvolamid<sup>®</sup>T, 250mg, film tablete**

**Alvolamid<sup>®</sup>T, 500mg, film tablete**

INN: levofloksacin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alvolamid T film tableta 250 mg

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

Alvolamid T film tableta 500 mg

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: boja Sunset Yellow FCF (E110)

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Alvolamid T 250 mg: duguljaste, bikonveksne film tablete ružičaste boje, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Alvolamid T 500 mg: ovalne, bikonveksne film tablete narandžaste boje, sa podeonom linijom na sredini.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Levofloksacin je indikovano kod odraslih osoba u terapiji sledećih infekcija (videti odeljke 4.4 i 5.1):

- Akutni bakterijski sinuzitis
- Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa
- Vanbolnička pneumonija
- Komplikovana infekcija kože i mekih tkiva

Kod prethodno navedenih infekcija, levofloksacin treba primenjivati samo kada se ne mogu primenjivati antibiotici koji se uobičajeno preporučuju za inicijalnu terapiju tih infekcija.

- Pijelonefritis i komplikovane infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4)
- Hronični bakterijski prostatitis
- Nekomplikovani cistitis (videti odeljak 4.4)
- Inhalacioni antraks: levofloksacin se primenjuje kao profilaksa nakon ekspozicije i kao terapija (videti odeljak 4.4)

Alvolamid T, film tablete, takođe mogu da se koriste u nastavku terapije kod pacijenata kod kojih je došlo do poboljšanja nakon inicijalne primene intravenskog levofloksacina.

Pri primeni levofloksacina, treba uzeti u obzir zvanične smernice koji se odnose na pravilnu primenu antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Levofloksacin se primenjuje jednom ili dva puta dnevno. Doza leka zavisi od vrste i težine infekcije, kao i od osetljivosti bakterije za koju se pretpostavlja da je izazivač infekcije.

Alvolamid T film tablete takođe mogu da se koriste u nastavku terapije kod pacijenata kod kojih je došlo do poboljšanja nakon inicijalne primene intravenskog levofloksacina; mogu se koristiti iste doze, s obzirom na to da postoji bioekvivalentnost između intravenskog i oralnog oblika.

##### Doziranje

Mogu se dati sledeće preporuke o doziranju levofloksacina:

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

Indikacije	Dnevna doza (u zavisnosti od težine infekcije)	Dužina terapije
Akutni bakterijski sinuzitis	500 mg, jednom dnevno	10-14 dana
Akutna egzacerbacija bakterijskog hroničnog bronhitisa	500 mg, jednom dnevno	7-10 dana
Vanbolnička pneumonija	500 mg, jednom ili dvaput dnevno	7-14 dana
Pijelonefritis	500 mg, jednom dnevno	7-10 dana
Komplikovana infekcija 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
Komplikovana infekcije kože i mekih tkiva	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7-14 dana
Inhalacija antraksa	500 mg, jednom dnevno	8 nedelja

##### Posebne populacije

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

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

<sup>1</sup>Nisu potrebne dodatne doze nakon hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize (CAPD)

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

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

### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata, osim ako postoji oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4 – “Tendinitis i rupturi tetiva” i “Produženje QT interval”).

### Pedijatrijska populacija

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

### Način primene

Tabletu treba progutati celu, bez prethodnog mrvljenja i sa dovoljnom količinom tečnosti. Tablete se mogu podeliti na pola duž podeone linije kako bi se unela odgovarajuća doza leka. Lek se može uzimati tokom ili između obroka. Tablete treba uzeti najmanje 2 sata pre ili 2 sata nakon uzimanja preparata koji sadrže soli gvožđa, antacida koji sadrži magnezijum ili aluminijum, ili didanozina (samo formulacije didanozina koje sadrže supstance za puferovanje sa aluminijumom ili magnezijumom), kao i primene sukralfata, s obzirom na to da može doći do smanjenja resorpcije leka (videti odeljak 4.5).

## **4.3. Kontraindikacije**

Levofloksacin je kontraindikovan:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na levofloksacin, druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku videti odeljak 6.1;
- kod pacijenata sa epilepsijom;
- kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o oboljenju tetiva povezano sa uzimanjem fluorohinolona;
- kod dece i adolescenata u periodu rasta;
- tokom trudnoće;
- kod žena koje doje.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Vrlo je verovatno da su meticilin-rezistentni sojevi *S. aureusa* otporni na delovanje fluorohinolona, pa samim tim i na levofloksacin. Iz tog razloga se ne preporučuje primena levofloksacina kod MRSA infekcija koje su dijagnostifikovane ili na koje se sumnja, osim u slučajevima laboratorijske potvrde osetljivosti mikroorganizama na dejstvo levofloksacina (ili kada se iz nekih razloga ne mogu primenjivati antibiotici koji se uobičajeno propisuju za lečenje MRSA infekcija).

Levofloksacin se može primenjivati u lečenju akutnog bakterijskog sinuzitisa i akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa, kada su ove infekcije adekvatno dijagnostifikovane.

Rezistencija *E. coli* (najčešćeg patogena infekcija urinarnog trakta) na fluorohinolone varira u evropskim zemljama. Lekarima se savetuje da uzmu u obzir lokalne prevalencije rezistencije *E. coli* na fluorohinolone.

Inhalacioni antraks: primena levofloksacina kod ljudi je bazirana na *in vitro* ispitivanjima osetljivosti *Bacillus anthracis* i ispitivanjima na životinjama, uz ograničene podatke koji se odnose na humanu populaciju. Primena leka treba da bude u skladu sa nacionalnim i/ili internacionalnim smernicama za terapiju antraksa.

### Tendinitis i rupturi tetiva

Retko se može pojaviti tendinitis. Najčešće zahvata Ahilovu tetivu i može dovesti do rupturi tetive. Tendinitis i ruptura tetiva, koje su ponekad bilateralne, mogu se javiti u roku od 48 sati od početka primene levofloksacina, a dešavalo se i da se pojave i do nekoliko meseci nakon prestanka lečenja. Rizik od pojave tendinitisa i rupturi tetive povećan je kod pacijenata starijih od 60 godina, kod onih koji primaju više od 1000 mg levofloksacina dnevno i kod pacijenata koji se leče kortikosteroidima. Kod ovih pacijenata, dnevne doze se moraju uskladiti sa klirensom kreatinina (videti odeljak 4.2). Ukoliko se levofloksacin koristi za

lečenje ovih pacijenata, treba ih pažljivo pratiti. Svi pacijenti koji osećaju simptome tendinitisa moraju se posavetovati sa svojim lekarom. Ukoliko se sumnja na tendinitis treba odmah prekinuti lečenje levofloksacinom i započeti odgovarajuću terapiju (npr. imobilizacija) zahvaćene tetive (videti odeljke 4.3 i 4.8).

#### Bolest povezana sa *Clostridium difficile*

Dijareja, posebno teška, uporna i/ili sa primesama krvi, koji se pojavljuje tokom ili nakon lečenja levofloksacinom, može biti simptom bolesti povezane sa *Clostridium difficile* (CDAD), čiji je najteži oblik pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.8). Stoga je važno ispitati postojanje ovog oboljenja kod osoba koje imaju ozbiljnu dijareju koja se javlja tokom i po završetku terapije levofloksacinom. Ukoliko se posumnja na pseudomembranozni kolitis, treba odmah prestati sa primenom levofloksacina i započeti sa primenom odgovarajućih mera i specifičnom terapijom (npr. oralno primenjen vankomicin). U tom kliničkom stanju kontraindikovani su lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

#### Pacijenti skloni epileptičnim napadima

Hinoloni mogu sniziti prag okidanja i izazvati epileptični napad. Levofloksacin je kontraindikovan kod pacijenata sa epilepsijom u anamnezi (videti odeljak 4.3), a kao što je slučaj i sa ostalim hinolonima, potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su skloni epileptičnim napadima ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji snižavaju prag za pojavu konvulzija, kao što je teofilin (videti odeljak 4.5.). U slučaju pojave epileptičnih napada (videti odeljak 4.8), treba prekinuti sa primenom levofloksacina.

#### Pacijenti sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Pacijenti sa latentnom ili postojećom deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze mogu biti skloni hemolitičkim reakcijama kada se leče hinolonima. Zbog toga, ukoliko se levofloksacin koristi kod ovih pacijenata, treba ih kontrolisati zbog potencijalnog nastanka hemolize.

#### Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

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

#### Reakcije preosetljivosti

Levofloksacin može da izazove ozbiljne reakcije preosetljivosti, potencijalno sa 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 terapiju i obrate se lekaru kako bi dobili odgovarajuću stručnu pomoć.

#### Teške bulozne reakcije kože

Slučajevi teških buloznih reakcija kože, kao što su *Stevens-Johnson-*ov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza, prijavljeni su prilikom primene levofloksacina (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da se obrate lekaru pre nastavka terapije ukoliko se pojave reakcije na koži i/ili sluzokoži.

#### Disglikemija

Kao i kod svih hinolona, prijavljeni su slučajevi poremećaja koncentracije glukoze u krvi, hipoglikemije i hiperglikemije, najčešće kod pacijenata sa dijabetesom koji istovremeno primaju terapiju oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi pojave hipoglikemijske kome. Kod ovih pacijenata se preporučuje pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.8).

#### Prevenција fotosenzibilizacije

Prijavljeni su slučajevi pojave fotosenzibilizacije prilikom terapije levofloksacinom (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da se pacijenti nepotrebno ne izlažu jakom suncu ili veštačkim UV zracima (npr. kvarcne lampe, solarijumi) tokom terapije i 48 sati po završetku terapije levofloksacinom, kako bi se sprečile reakcije fotosenzibilizacije.

#### 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

Psihotične reakcije zabeležene su kod pacijenata lečenih hinolonima, uključujući levofloksacin. U veoma retkim slučajevima one mogu preći u suicidalne misli i autodestruktivno ponašanje – ponekad nakon samo jedne doze levofloksacina (videti odeljak 4.8). Ako pacijenti razviju takve reakcije, potrebno je prekinuti primenu levofloksacina i preduzeti odgovarajuće mere. Savetuje se oprez ukoliko se levofloksacin primenjuje kod psihotičnih pacijenata ili kod pacijenata sa psihijatrijskim bolestima u anamnezi.

### Produžavanje QT intervala

Levofloksacin, kao i druge fluorohinolone, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata kod kojih postoji rizik od produžavanja QT intervala, kao u slučaju:

- sindroma kongenitalno produženog QT,
- istovremene primene lekova koji produžavaju QT interval (npr. antiaritmici IA i III klase, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotici),
- poremećaj ravnoteže elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezija),
- oboljenja srca (npr. srčane insuficijencije, infarkta miokarda, bradikardija)

Stariji pacijenti i žene mogu biti osetljivi na lekove koji produžavaju QT interval. Zato treba biti oprezan prilikom primene fluorohinolona (levofloksacina) u ovim populacijama (videti odeljke 4.2, 4.5, 4.8, 4.9).

### Periferna neuropatija

Senzorna ili senzomotorna periferna neuropatija je prijavljena kod pacijenata koji primaju fluorohinolone, kao što je levofloksacin, i može da nastane vrlo brzo. Ukoliko se jave simptomi neuropatije, treba prekinuti sa primenom levofloksacina kako bi se sprečio razvoj ireverzibilnog stanja.

### Hepatobilijarni poremećaji

Kod primene levofloksacina prijavljeni su slučajevi hepatičke nekroze, pa čak i životno ugrožavajuće insuficijencije jetre, posebno kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima, kao što je sepsa (videti odeljak 4.8). Pacijenti treba da prekinu terapiju i kontaktiraju lekara ukoliko dođe do pojave znaka i simptoma oboljenja jetre kao što su anoreksija, žutica, tamno prebojen urin, pruritus ili bolna osetljivost abdomena.

### Egzacerbacije miastenije gravis

Fluorohinoloni, uključujući levofloksacin, blokiraju neuromuskularnu aktivnost što dovodi do pogoršanja slabosti mišića kod pacijenata sa miastenijom gravis. Postmarketinški su prijavljene ozbiljne neželjene reakcije, uključujući smrt i potrebu za respiratornom podrškom, koje su povezane sa primenom fluorohinolona kod pacijenata sa miastenijom gravis. Levofloksacin se ne preporučuje kod pacijenata sa miastenijom gravis u anamnezi.

### Poremećaj vida

Ukoliko prilikom primene levofloksacina dođe do poremećaja vida pacijenta ili se pojave bilo kakvi poremećaji oka treba konsultovati oftalmologa (videti odeljke 4.7 i 4.8).

### Superinfekcija

Dugotrajna upotreba levofloksacina može dovesti do rasta neosetljivih mikroorganizama. Ako dođe do superinfekcije tokom terapije, treba preduzeti odgovarajuće mere.

### Interferencije sa laboratorijskim testovima

Kod pacijenata koji su na terapiji levofloksacinom, određivanje opijata u urinu može dati lažno pozitivne rezultate. Možda će biti potrebno da se rezultat potvrdi specifičnijom metodom.

Levofloksacin može sprečiti rast *Mycobacterium tuberculosis* i, stoga, može dati lažno negativne rezultate u bakteriološkoj dijagnostici tuberkuloze.

### Aneurizma i disekcija aorte

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorohinolona, posebno kod starije populacije.

Stoga se fluorohinoloni smeju primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatskom bolešću u porodičnoj anamnezi, ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju za aneurizmu i disekciju aorte (npr. *Marfan-ov* sindrom, vaskularni oblik *Ehlers-Danlos-ovog* sindroma, *Takayasu-ov* arteritis, arteritis džinovskih ćelija arterija, *Behcet-ova* bolest, hipertenzija, poznata ateroskleroza).

Pacijentima treba savetovati da se u slučaju iznenadnog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa odmah obrate lekaru u hitnoj medicinskoj službi.

### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Alvolamid T sadrži boju *Sunset Yellow FCF* (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Uticaj drugih lekova na levofloksacin

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

Resorpcija levofloksacina je značajno smanjena ukoliko se primenjuje istovremeno sa solima gvožđa, antacidima koji sadrže magnezijum ili aluminijum ili didanozinom (samo formulacije didanozina koje sadrže puferske supstance sa aluminijumom ili magnezijumom). Istovremena primena fluorohinolona i multivitamina koji sadrže cink, takođe smanjuje resorpciju. Preporuka je da se preparati koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katjone kao što su soli gvožđa, soli cinka, antacidi koji sadrže magnezijum ili aluminijum ili didanozin (samo formulacije didanozina koje sadrže puferske supstance sa aluminijumom ili magnezijumom) ne uzimaju 2 sata pre ili posle primene levofloksacina (videti odeljak 4.2). Kalcijumove soli imaju minimalan uticaj na oralnu resorpciju levofloksacina.

### *Sukralfat*

Bioraspoloživost levofloksacina je značajno smanjena kada se primenjuje istovremeno sa sukralfatom. Ako je potrebno da pacijent uzima oba leka, najbolje je primeniti sukralfat 2 sata nakon primene tableta levofloksacina (videti odeljak 4.2).

### *Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni antiinlamatorni lekova (NSAIL)*

U kliničkom ispitivanju nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije levofloksacina sa teofilinom. Međutim, može doći do izrazitog snižavanja praga konvulzija kad se hinoloni daju istovremeno sa teofilinom, nesteroidnim antiinlamatornim lekovima ili drugim lekovima koja snižavaju prag konvulzija.

U prisustvu fenbufena, koncentracije levofloksacina su za 13% veće od onih kad se levofloksacin primenjivao sam.

### *Probenecid i cimetidin*

Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan uticaj na eliminaciju levofloksacina. Cimetidin smanjuje renalni 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 sekreciju, 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 se povećava za 33 % pri istovremenoj primeni 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 primaju lekove za produžavanje QT intervala (npr. antiaritmike IA i III klase, triciklične antidepresive, makrolide, antipsihotike; videti odeljak 4.4 – *Produženje QT intervala* ).

#### Ostale relevantne informacije

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, levofloksacin nije pokazao uticaj na farmakokinetiku teofilina (koji supstrat za CYP1A2), što ukazuje na to da levofloksacin ne inhibira CYP1A2.

#### Drugi oblici interakcija

##### *Hrana*

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

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ograničeni su podaci o upotrebi levofloksacina kod trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale direktan ili indirektan štetni uticaj u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Međutim, budući da ne postoje podaci o primeni leka kod trudnica i imajući u vidu rizik od oštećenja zglobnih hrskavica nosećih zglobova pri primeni fluorohinolona kod organizma u razvoju, levofloksacin ne sme da se koristi u toku trudnoće (videti odeljke 4.3 i 5.3).

### Dojenje

Levofloksacin je kontraindikovano kod žena koje doje. Nema dovoljno podataka o izlučivanju levofloksacina u majčino mleko; međutim, poznato je da se drugi fluorohinoloni izlučuju u mleko dojilje. U nedostatku podataka o primeni leka kod trudnica i imajući u vidu rizik od oštećenja zglobnih hrskavica nosećih zglobova pri primeni fluorohinolona kod organizma u razvoju, levofloksacin ne sme da se koristi u toku dojenja (videti odeljke 4.3 i 5.3).

### Plodnost

Levofloksacin ne utiče na fertilitet i reproduktivnu funkciju kod pacova.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neke neželjene reakcije (npr. vrtoglavica/vertigo, pospanost, poremećaji 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 zasnivaju se na rezultatima kliničkih ispitivanja na više od 8300 pacijenata i velikom postmarketinškom iskustvu.

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

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

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
<i>Infekcije i infestacije</i>		Gljivična infekcija (uključujući kandidu),  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 <sup>a</sup> ,  Anafilaktoidne reakcije <sup>a</sup> (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaj metabolizma i ishrane</i>		Anoreksija	Hipoglikemija, posebno kod osoba sa dijabetesom (videti odeljak 4.4)	Hiperglikemija, Hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Insomnija	Anksioznost,  Konfuzna stanja,  Nervoza	Psihičke reakcije (sa halucinacijama, paranojama),  Depresija,  Agitacija,	Psihotične reakcije sa autodestruktivnim ponašanjem, uključujući suicidalne misli i dela (videti odeljak 4.4)



			Čudni snovi, Noćne more	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, Vrtoglavica	Pospanost, Tremor, Disgeuzija	Konvulzije (videti odeljke 4.3 i 4.4.), Parestezije	Periferna senzorna neuropatija (videti odeljak 4.4),  Periferna senzomotorna neuropatija, (videti odeljak 4.4);  Parosmija uključujući i anosmiju,  Diskinezija,  Ekstrapiramidalni poremećaj,  Ageuzija,  Sinkopa,  Benigna intrakranijalna hipertenzija
<i>Poremećaji oka</i>			Vizuelni poremećaj, kao što je zamagljen vid (videte odeljak 4.4)	Prolazni gubitak vida (videte odeljak 4.4); Uveitis
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Vertigo	Tinitus	Gubitak sluha,  Oštećenje sluha
<i>Kardiološki poremećaji</i>			Tahikardija, Palpitacije	Ventrikularna tahikardija, što može dovesti do srčanozastoja,  Ventrikularna aritmija i <i>torsade de pointes</i> (prijavljeno pretežno kod pacijenata sa povećanim rizikom od produženja QT intervala), na EKG-u produžen QT interval (videte odeljke 4.4 i 4.9)
<i>Vaskularni poremećaji</i>	<u>Samo pri primeni i.v. inj.:</u> flebitis		Hipotenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijaspinalni poremećaji</i>		Dispnea		Bronhospazam,  Alergijski pneumonitis

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja, Povraćanje, Nauzeja	Abdominalni bol, Dispepsija, Flatulacije, Konstipacija		Hemoragijska dijareja, koja u veoma retkim slučajevima može da ukazuje na enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4); Pankreatitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Povećanje vrednosti enzima jetre (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	Povišeni nivo bilirubina u krvi		Žutica i teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve sa akutnom insuficijencijom jetre su prijavljene pri primeni levofloksacina, posebno kod pacijenata sa teškim osnovnom bolešću (videte odeljak 4.4.), Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Raš, Pruritus, Urtikarija, Hiperhidroza		Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> –ov sindrom, <i>Erythema multiforme</i> , Fotosenzitivnost (videte odeljak 4.4), Leukocitoklastični vaskulitis, Stomatitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Artralgija, Mijalgija	Poremećaji tetiva (videti odeljak 4.3 i 4.4) uključujući i tendinitis (npr. Ahilova tetiva), Mišićna slabost koja može biti posebno važna kod pacijenata koji boluju od miastenije gravis (videte odeljak 4.4)	Rabdomioliza, Ruptura tetiva (npr. Ahilova tetiva) (videti odeljke 4.3 i 4.4), Ruptura ligamenata, Ruptura mišića, Artritis
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Porast kreatinina u krvi	Akutna insuficijencija bubrega (npr. zbog	

			intersticijalnog nephritisa)	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	<u>Samo pri primeni i.v. inj.:</u> Reakcija na mestu primene (bol, crvenilo)	Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima i ekstremitetima)

<sup>a</sup>Anafilaksa i anafilaktoidna reakcija se mogu javiti već posle prve doze.

<sup>b</sup>Mukoidne reakcije mogu ponekad da se jave i nakon prve doze.

Druga neželjena dejstva koja su povezana sa upotrebom fluorohinolona uključuju i:

- napadi porfirije kod pacijenata koji boluju od porfirije.

### 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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, halucinacije i tremor, su zabeležene tokom postmarketinškog praćenja.

U slučaju predoziranja treba započeti simptomatsko lečenje. Potrebno je uraditi EKG zbog mogućeg produženja QT intervala. Antacidi se mogu primenjivati radi zaštite sluzokože želuca. Hemodijaliza, uključujući peritonealnu dijalizu i CAPD, nisu efektivne u uklanjanju levofloksacina iz organizma. Nema specifičnog antidota.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antibakterijski lekovi za sistemska primenu; Hinolonski antibakterijski lekovi; Fluorohinoloni

**ATC šifra:**J01MA12

Levofloksacin je sintetski antibakterijski lek iz grupe fluorohinolona i predstavlja S (-) enantiomer racemske supstance ofloksacin.

### Mehanizam dejstva

Kao fluorohinolonski antibiotik, levofloksacin deluje na kompleks DNK-DNK giraze i 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 (MIK).

### Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije nastaje postepeno u nekoliko koraka usled mutacije ciljnog mesta oba tipa II topoizomeraze, DNK-giraze i topoizomeraze IV. Drugi mehanizmi kao što su permeabilnost barijera (karakteristično za *Pseudomonas aeruginosa*) i efluks, takođe mogu uticati na rezistenciju na levofloksacin.

Dokazano je postojanje unakrsne rezistencije između levofloksacina i ostalih fluorohinolona.

Zbog mehanizma dejstva generalno ne postoji unakrsna rezistencija između levofloksacina i ostalih antimikrobnih lekova.

### Granice testova osetljivosti

EUCAST preporučuje MIK vrednosti za levofloksacin, kojim se odvajaju osetljivi od delimično osetljivih organizama kao i delimično osetljivi organizmi od rezistentnih. Ove vrednosti su date u tabeli u nastavku za MIK testove (mg/L):

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

Patogen	Osetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>S.pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>H.influenzae</i> <sup>2,3</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 1$ mg/L
<i>M.catarrhalis</i> <sup>3</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 1$ mg/L
Granične vrednosti koje nisu vezane za vrstu <sup>4</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L

<sup>1</sup> Granične vrednosti za levofloksacin kod terapije visokim dozama.

<sup>2</sup> Nizak nivo rezistencije na fluorohinolone (MIC za ciprofloksacin od 0,12 – do 0,5 mg/L) može da se javi, ali ne postoje dokazi da je ta rezistencija od kliničkog značaja kod infekcije respiratornog trakta sa *H. influenzae*.

<sup>3</sup> Sojevi kod kojih su MIC vrednosti iznad granice za osetljivost veoma su retki ili još uvek nisu zabeleženi. Identifikacija i testovi antimikrobne osetljivosti moraju biti ponovljeni za svaki takav izolat, I ako se rezultati potvrde, izolat se mora poslati u referentnu laboratoriju. Sve dok ne postoje dokazi za klinički odgovor za potvrđene isolate sa MIC vrednostima iznad trenutne granice rezistencije, oni treba da budu prijavljeni kao rezistentni.

<sup>4</sup> Granične vrednosti se odnose na oralnu i intravensku dozu od 1 x 500 mg do 2 x 500 mg.

Prevalenca rezistencije može za pojedine sojeve varirati geografski i vremenski, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno kad se leče teške infekcije. Ukoliko je potrebno, treba potražiti savet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalenca rezistencije takva da se primena leka kod bilo koje vrste infekcije može dovesti u pitanje.

#### **Vrste koje su obično osetljive na levofloksacin**

##### ***Aerobne Gram-pozitivne bakterije***

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* osetljiv na meticilin

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococci*, grupe 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* (meticilin-rezistentni) #

Koagulaza negativni *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*

**Bakterije koje su prirodno rezistentne na levofloksacin****Aerobne Gram-pozitivne bakterije**

*Enterococcus faecium*

\*Meticilin rezistentni *S.aureus* poseduje korezistenciju na fluorohinolone, uključujući i levofloksacin.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Oralno primenjen levofloksacin se brzo i potpuno resorbuje i postiže maksimalne koncentracije u plazmi za približno 1-2 sata. Apsolutna bioraspoloživost je 99 - 100%.

Prisustvo hrane u manjoj meri utiče na resorpciju levofloksacina.

Ravnotežna koncentracija se postiže unutar prvih 48 sati nakon primene 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

### Distribucija

Oko 30-40% levofloksacina se vezuje za serumske proteine.

Srednji volumen distribucije levofloksacina je oko 100 L nakon pojedinačnih i ponovljenih doza od 500 mg pokazujući široku distribuciju u telesnim tkivima.

### Prodiranje u tkiva i telesne tečnosti

Levofloksacin prodire u bronhijalnu mukozu, kroz epitel, u alveolarne makrofage, plućno tkivo, kožu (tečni sadržaj vezikula i bula), prostatu i u urin. Međutim, levofloksacin teško prolazi u cerebro-spinalnu tečnost.

### Biotransformacija

Levofloksacin se veoma malo metaboliše, a njegovi metaboliti su dezmetil-levofloksacin i levofloksacin N-oksidi. Ti metaboliti čine manje od 5% doze izlučene putem urina. Levofloksacin je stereochemijski stabilan i ne prolazi hiralnju inverziju.

### Eliminacija

Nakon oralne i intravenske primene, levofloksacin se eliminiše relativno sporo iz plazme ( $t_{1/2}$  : 6-8 sati). Izlučuje se primarno putem bubrega (> 85 % primenjene doze).

Srednja vrednost ukupnog klirensa levofloksacina nakon primene jedne doze od 500 mg, iznosi  $175 \pm 29,2$  mL/min.

Nema velikih razlika u farmakokinetici levofloksacina nakon intravenske i oralne primene, 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

#### *Farmakokinetika kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom*

Narušena funkcija bubrega utiče na farmakokinetiku levofloksacina. Slabljenjem bubrežne funkcije smanjuju se renalna eliminacija i klirens, a poluvreme eliminacije raste kao što je prikazano u tabeli (farmakokinetika nakon doze od 500 mg kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom):

CICR (mL/min)	<20	20-49	50-80
CR(mL/min)	13	26	57
$T_{1/2}$ (h)	35	27	9

## *Farmakokinetika kod starijih pacijenata*

Nema značajnih razlika u farmakokinetici levofloksacina između starijih i mlađih pacijenata, osim onih povezanih sa razlikama u klirensu kreatinina.

### Polne razlike

Odvojene analize kod pacijenata muškog i ženskog pola pokazale su male ili zanemarljive polne razlike u farmakokinetici levofloksacina. Nema pokazatelja da su te polne razlike klinički važne.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci pokazuju da ne postoji poseban rizik za ljude. Podaci su dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne doze, studija toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenog potencijala i toksičnosti na reproduktivni sistem i razvoj.

Levofloksacin ne utiče na fertilitet, a jedini efekat na fetus bio je kasnije sazrevanje kao rezultat toksičnosti kod majke.

Levofloksacin ne indukuje mutaciju gena kod bakterija ili u ćelijama sisara, ali indukuje hromozomske aberacije u ćelijama pluća kineskog hrčka *in vitro*. Ovi efekti mogu biti pripisani inhibiciji topoizomerase II. *In vivo* testovi (mikronukleus, izmena sestrinskih hromatida, neplanska sinteza DNK, dominantni letalni testovi) nisu pokazali bilo kakav genotoksični potencijal.

Studije na miševima, nakon intravenske i oralne primene levofloksacina, pokazale su da levofloksacin ima fototoksičnu aktivnost samo pri veoma visokim dozama. Levofloksacin nije pokazao bilo kakav genotoksični potencijal u ispitivanjima fotomutagenosti, a smanjio je razvoj tumora u ispitivanjima fotokarcinogenosti.

Kao i ostali fluorohinoloni, levofloksacin ispoljava efekte na hrskavicu (stvaranje ispupčenja i udubljenja) kod pacova i pasa. Ti nalazi su izraženiji kod mladih životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Alvolamid T 250 mg i Alvolamid T 500 mg

*Jezgro tablete:*

Celuloza, mikrokristalna,  
Hidroksipropilceluloza,  
Krospovidon,  
Magnezijum-stearat

#### Alvolamid T 250 mg

*Omotič:*

*Opadry Orange OY-S-33016* (hipromeloza; *indigo carmine aluminium lake* (E132); *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110); gvožđe (III)-oksid, crveni (E172); makrogol 4000ž; titan-dioksid (E171)).

#### Alvolamid T 500 mg

*Omotič:*

- *Opadry Orange OY-S-33016* (hipromeloza, *indigo carmine aluminium lake* (E132), *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110), gvožđe (III)-oksid, crveni (E172), makrogol 4000, titan-dioksid (E171)).  
-Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)



## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

5 godina

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC – aluminijumski blister sa 10 film tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ALVOGEN PHARMA D.O.O.  
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

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

Alvolamid T, film tablete, 250mg : 515-01-02820-18-001  
AlvolamidT, film tablete, 500mg : 515-01-02821-18-001

## **DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 23.10.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.03.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019