

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Leflogal<sup>®</sup>; 250 mg; film tableta

Leflogal<sup>®</sup>; 500 mg; film tableta

INN: levofloksacin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Leflogal, 250 mg, film tablete:*

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

*Leflogal, 500 mg, film tablete:*

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Leflogal, 250 mg, film tablete:*

Ružičaste, ovalne film tablete, bikonveksne sa podeonom crtom sa jedne strane i bočno, i utisnutom oznakom „L“ na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

*Leflogal 500 mg, film tablete:*

Ružičaste, ovalne film tablete, bikonveksne sa podeonom crtom sa jedne strane i bočno, i utisnutom oznakom „L“ na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Levofloksacin je indikovano kod odraslih za terapiju sledećih infekcija (videti odeljke 4.4 i 5.1):

- Akutni bakterijski sinuzitis
- Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa
- Vanbolnička pneumonija
- Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva

Za terapiju ovih infekcija levofloksacin treba da se koristi samo ukoliko se ne mogu koristiti drugi antibiotici koji se obično preporučuju za inicijalno lečenje pomenutih infekcija.

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

Levofloksacin film tablete se takođe mogu koristiti za završetak terapije kod pacijenata kod kojih se stanje poboljšalo tokom inicijalne terapije levofloksacinom primenjenim intravenski.

Treba uzeti u obzir zvanične preporuke o odgovarajućoj upotrebi antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Levofloksacin film tablete se primenjuju jednom ili dva puta dnevno. Doziranje zavisi od tipa i težine infekcije, kao i od osetljivosti pretpostavljenog uzročnika infekcije.

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

#### Doziranje

Preporuke za doziranje levofloksacina su sledeće:

*Doziranje kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina > 50 mL/min)*

<b>Indikacija</b>	<b>Dnevni režim doziranja</b> <i>(u skladu sa težinom infekcije)</i>	<b>Trajanje terapije</b> <i>(u skladu sa težinom infekcije)</i>
Akutni bakterijski sinuzitis	500 mg jednom dnevno	10 - 14 dana
Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa	500 mg jednom dnevno	7 - 10 dana
Vanbolnička pneumonija	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7 - 14 dana
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

*Oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min)*

	<b>Režim doziranja</b>		
	<b>250 mg/24 h</b>	<b>500 mg/24 h</b>	<b>500 mg/12 h</b>
<b>Klirens kreatinina</b>	<i>prva doza: 250 mg</i>	<i>prva doza: 500 mg</i>	<i>prva doza: 500 mg</i>
50 - 20 mL/min	<i>zatim: 125 mg/24 h</i>	<i>zatim: 250 mg/24 h</i>	<i>zatim: 250 mg/12 h</i>
19 - 10 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 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> Nije potrebna primena dodatne doze posle hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize (CAPD).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata, osim kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4 - *Tendinitis i ruptura tetiva i Produženje QT intervala*).

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primene

Levofloksacin tablete treba progutati cele (bez žvakanja), sa dovoljno tečnosti. Tableta se može i prelomiti po podeonoj liniji, kako bi se uzela odgovarajuća doza leka. Levofloksacin tablete se mogu uzeti tokom obroka ili između obroka. Treba ih uzeti najmanje 2 sata pre ili 2 sata nakon primene soli gvožđa, cinka, antacida koji sadrže 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 kontraindikovano:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na levofloksacin, druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci u leku (videti odeljak 6.1);
- kod pacijenata sa epilepsijom;
- kod pacijenata sa oboljenjima tetiva, povezanih sa upotrebom fluorohinolona;
- kod dece i adolescenata u periodu rasta;
- u toku 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* korezistentni na fluorohinolone, uključujući levofloksacin. Iz tog razloga se ne preporučuje primena levofloksacina za lečenje potvrđenih ili sumnjivih MRSA infekcija, osim u slučajevima kada postoji laboratorijska potvrda osetljivosti mikroorganizma na dejstvo levofloksacina (i kada se iz određenih razloga ne mogu primenjivati antibiotici koji se obično propisuju za lečenje MRSA infekcija).

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

U evropskim zemljama varira rezistencija *E. coli* (najčešćeg patogena koji uzrokuje infekcije urinarnog trakta) na fluorohinolone. Lekarima se savetuje da pri određivanju terapije uzmu u obzir lokalnu prevalencu 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 ruptura tetive*

Retko može doći do pojave tendinitisa. Najčešće je zahvaćena Ahilova tetiva, kada može doći i do njene rupture. Tendinitis i ruptura tetiva, ponekad bilateralna, može da nastane unutar 48 sati od početka terapije levofloksacinom do nekoliko meseci nakon završetka terapije ovim lekom. Rizik od tendinitisa i ruptur tetive je povećan kod pacijenata starijih od 60 godina, kod pacijenata koji uzimaju dnevnu dozu od 1000 mg levofloksacina, kao i kod pacijenata koji uzimaju kortikosteroide. Osim toga, pacijenti kojima je transplantiran organ su u većem riziku od tendinitisa, te se preporučuje oprez kod primene fluorohinolona u ovoj populaciji. Kod starijih pacijenata treba prilagoditi dnevnu dozu u skladu sa klirensom kreatinina (videti odeljak 4.2). Zbog toga je neophodno pažljivo pratiti ove pacijente u toku terapije levofloksacinom. Treba upozoriti pacijente da se odmah obrate lekaru, ukoliko primete simptome tendinitisa. U slučaju sumnje na pojavu tendinitisa, lečenje levofloksacinom se mora odmah prekinuti i primeniti odgovarajuća terapija za zahvaćenu tetivu (imobilizacija) (videti odeljke 4.3 i 4.8).

#### *Oboljenje povezano sa Clostridium difficile*

Dijareja koja se javi u toku ili posle terapije levofloksacinom (uključujući nekoliko nedelja nakon terapije), naročito ukoliko je teška, perzistentna i/ili sa primesama krvi, može da ukazuje na oboljenje povezano sa *Clostridium difficile* (CDAD). Prema težini, ovo oboljenje može da se kreće od blagog do životno ugrožavajućeg, a njegov najteži oblik je pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.8). Zato je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja teške dijareje tokom terapije levofloksacinom, ili nakon terapije. Ukoliko se sumnja na CDAD ili ukoliko je potvrđen, levofloksacin se odmah obustavlja i bez odlaganja započinje sprovođenje odgovarajuće terapije. Kod takvog kliničkog stanja, kontraindikovani su lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

#### *Pacijenti koji su skloni epileptičnim napadima*

Fluorohinoloni mogu da snize prag za nastanak konvulzija i da na taj način budu okidač za epileptični napad. Levofloksacin je kontraindikovan kod pacijenata sa epilepsijom u anamnezi (videti odeljak 4.3), a kao i druge hinolone, treba ga veoma oprezno koristiti kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom od pojave konvulzija ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji snižavaju prag za pojavu konvulzija, 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, ukoliko su na terapiji antibioticima iz grupe hinolona. 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, potrebno je korigovanje doze leka u skladu sa stanjem bubrežne funkcije (videti odeljak 4.2).

#### *Reakcije preosetljivosti*

Levofloksacin može da izazove teške reakcije preosetljivosti, potencijalno sa smrtnim ishodom (npr. od angioedema do anafilaktičkog šoka), ponekad i nakon primene inicijalne doze (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da odmah prekinu dalju primenu leka i da se obrate svom lekaru ili potraže hitnu medicinsku pomoć, kako bi se preduzele odgovarajuće urgentne mere.

### *Teške bulozne reakcije kože*

Slučajevi teških buloznih reakcija kože, kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom ili toksična epidermalna nekroliza, prijavljeni su tokom primene levofloksacina (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojave reakcije na koži i/ili sluzokoži, pacijente treba savetovati da se odmah obrate lekaru pre nego što nastave sa terapijom.

### *Disglikemija*

Kao i prilikom primene ostalih hinolona, prijavljeni su slučajevi poremećaja koncentracije glukoze u krvi, hipoglikemije i hiperglikemije, uglavnom kod pacijenata sa dijabetesom koji su na terapiji oralnim hipoglikemicima (npr. glibenklamid) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata sa dijabetesom neophodno je pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.8).

### *Prevenција fotosenzibilizacije*

Prijavljena je pojava fotosenzibilizacije kod primene levofloksacina (videti odeljak 4.8). U cilju sprečavanja fotosenzibilizacije, treba upozoriti pacijente da se ne izlažu bez potrebe jakom suncu ili veštačkim UV zracima (npr. UV lampe, solarijum) u toku trajanja terapije i 48 sati nakon završetka terapije levofloksacinom.

### *Pacijenti na terapiji antagonistima vitamina K*

Kod pacijenata koji istovremeno primaju levofloksacin i antagoniste vitamina K (npr. varfarin), postoji veći rizik od porasta vrednosti testova koagulacije (PT/INR) i/ili od pojave krvarenja. Zbog toga se preporučuje redovna kontrola testova koagulacije kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ove lekove (videti odeljak 4.5).

### *Psihotične reakcije*

Psihotične reakcije su prijavljene kod pacijenata koji su na terapiji hinolonima, uključujući i levofloksacin. U veoma retkim slučajevima ove reakcije mogu da progrediraju do suicidalnih misli i samopovređivanja, ponekad i posle samo jedne doze levofloksacina (videti odeljak 4.8). U slučaju da se jave ove reakcije, primenu levofloksacina treba obustaviti i preduzeti odgovarajuće mere. Levofloksacin se zato mora primeniti sa posebnim oprezom kod psihotičnih pacijenata ili pacijenata sa psihijatrijskim oboljenjima u anamnezi.

### *Produženje QT intervala*

Potreban je oprez prilikom primene fluorohinolona, uključujući levofloksacin, kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što su:

- sindrom kongenitalno produženog QT intervala;
- istovremena upotreba lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klase Ia i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici);
- nekorigovani elektrolitni disbalans (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija);
- oboljenja srca (npr. srčana slabost, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji pacijenti i žene mogu biti osetljiviji na lekove koji produžavaju QTc interval. Zbog toga je kod ovih populacija potreban oprez kada se primenjuju fluorohinoloni, uključujući levofloksacin (videti odeljke 4.2 *Stariji pacijenti*, 4.5, 4.8 i 4.9).

### *Periferna neuropatija*

Kod pacijenata na terapiji fluorohinolonima, uključujući i levofloksacin, zabeležena je pojava periferne senzorne neuropatije i periferne senzomotorne neuropatije, koja može biti sa naglim početkom (videti odeljak 4.8). Ukoliko dođe do pojave simptoma neuropatije, levofloksacin treba obustaviti da bi se sprečio nastanak ireverzibilnog stanja.

### *Hepatobilijarni poremećaji*

Prijavljeni su slučajevi nekroze jetre sve do po život opasne insuficijencije jetre, nakon primene levofloksacina, prvenstveno kod pacijenata sa teškim postojećim oboljenjima, kao što je sepsa (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da prekinu primenu leka i da se obrate lekaru ukoliko se jave znaci i simptomi hepatičnog oboljenja, kao što su anoreksija, žutica, tamno prebojena mokraća, pruritus ili bolna osetljivost abdomena.

### *Egzacerbacija miastenije gravis*

Fluorohinoloni, uključujući levofloksacin, imaju blokirajuće neuromuskularno dejstvo i mogu da dovedu do pogoršanja slabosti mišića kod pacijenata sa miastenijom gravis. Postmarketinški su prijavljene teške neželjene reakcije, uključujući smrt i potrebu za respiratornom podrškom, koje su bile 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 ili se jave bilo kakvi poremećaji oka, treba odmah konsultovati oftalmologa (videti odeljke 4.7 i 4.8).

### *Superinfekcija*

Primena levofloksacina, naročito produžena, može dovesti do rasta neosetljivih mikroorganizama. Ako dođe do superinfekcije tokom terapije, treba preduzeti odgovarajuće mere.

### *Interferencija sa laboratorijskim testovima*

Kod pacijenata na terapiji levofloksacinom, određivanje opijata u urinu može dati lažno pozitivne rezultate. U tom slučaju pozitivan nalaz treba potvrditi specifičnijim metodama.

Levofloksacin može da inhibira rast *Mycobacterium tuberculosis* i stoga može dati lažno negativne rezultate prilikom bakteriološke dijagnoze tuberkuloze.

### *Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom*

Lek Leflogal sadrži pomoćnu supstancu laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

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

### Uticao 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 sa didanozinom (samo formulacije didanozina koje sadrže puferske supstance sa aluminijumom ili magnezijumom). Istovremena primena fluorohinolona sa multivitaminskim preparatima koji sadrže cink smanjuje njihovu resorpciju. Iz tog razloga se preporučuje da se preparati koji sadrže dvovalentne i trovalentne katjone kao što su soli gvožđa, soli cinka, antacidi sa aluminijumom ili magnezijumom ili didanozin (samo formulacije didanozina koje sadrže puferske supstance sa aluminijumom ili magnezijumom) ne uzimaju 2 sata pre i 2 sata nakon primene levofloksacina (videti odeljak 4.2). Kalcijumove soli imaju minimalan uticaj na oralnu resorpciju levofloksacina.

## *Sukralfat*

Bioraspoloživost levofloksacina je značajno smanjena kada se primeni istovremeno sa sukralfatom. Kod pacijenata koji uzimaju oba leka, najbolje je primeniti sukralfat 2 sata nakon primene levofloksacina (videti odeljak 4.2).

## *Teofilin, fenbufen i slični nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)*

U kliničkim ispitivanjima nisu zapažene farmakokinetičke interakcije između levofloksacina i teofilina. Ipak, može doći do izraženog sniženja praga za konvulzije, ukoliko se hinoloni primene istovremeno sa teofilinom, NSAIL ili drugim lekovima koji snižavaju prag za pojavu konvulzija.

U prisustvu fenbufena dolazi do povećanja koncentracije levofloksacina za oko 13%.

## *Probenecid i cimetidin*

Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan efekat na izlučivanje levofloksacina. Renalni klirens levofloksacina je bio smanjen za 24% kod primene sa cimetidinom i za 34% kod primene sa probenecidom. Ovo sniženje klirensa nastaje zbog sposobnosti oba leka da blokiraju renalnu tubularnu sekreciju levofloksacina. Međutim, pri testiranim dozama, mala je verovatnoća da ove statistički značajne farmakokinetičke razlike imaju klinički značaj.

Oprez je neophodan prilikom istovremene primene levofloksacina sa lekovima koji utiču na tubularnu sekreciju kao što su probenecid i cimetidin, posebno kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom.

## *Ostale relevantne informacije*

Kliničke farmakološke studije su pokazale da se farmakokinetika levofloksacina ne menja klinički značajno kod njegove istovremene primene 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 testova koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenje koje može biti teško, prijavljeni su kod pacijenata koji istovremeno primaju levofloksacin i antagoniste vitamina K (npr. varfarin). Zbog toga treba redovno kontrolisati testove koagulacije kod pacijenata koji istovremeno uzimaju antagoniste vitamina K i levofloksacin (videti odeljak 4.4).

### *Lekovi koji produžavaju QT interval*

Potreban je oprez kada se fluorohinoloni, uključujući levofloksacin, istovremeno primene sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval (antiaritmici klase Ia i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (videti odeljak 4.4. - *Produženje QT intervala*).

## *Ostale relevantne informacije*

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

## Drugi oblici interakcija

### *Hrana*

Ne postoje klinički značajne interakcije sa hranom. Iz tog razloga, levofloksacin se može uzimati nezavisno od obroka.

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

### Trudnoća

Podaci o primeni levofloksacina kod trudnica su ograničeni. 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).

### Fertilitet

Levofloksacin ne utiče na fertilitet i reproduktivnu funkciju kod pacova.

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

Neka neželjena dejstva (npr. vrtoglavica/vertigo, pospanost, poremećaj vida) mogu da oslabe koncentraciju i sposobnost reagovanja, i samim tim predstavljaju rizik u situacijama kada su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. upravljanje vozilom ili rukovanjem mašinama).

## **4.8. Neželjena dejstva**

Informacije o neželjenim dejstvima u daljem tekstu su bazirane na podacima iz kliničkih ispitivanja, kojima je bilo obuhvaćeno više od 8300 pacijenata, kao i na prijavama neželjenih dejstava u toku post-marketinškog praćenja.

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

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Česta</b>	<b>Povremena</b>	<b>Retka</b>	<b>Nepoznata</b>
Infekcije i infestacije		Gljivične infekcije uključujući infekciju kandidom;  Rezistentnost mikroorganizama		



Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija; Eozinofilija	Trombocitopenija; Neutropenija	Pancitopenija; Agranulocitoza; Hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema			Angioedem; Preosetljivost (videti odeljak 4.4)	Anafilaktički šok <sup>a</sup> ; Anafilaktoidni šok <sup>b</sup> (videti odeljak 4.4)
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija	Hipoglikemija, posebno kod dijabetičara (videti odeljak 4.4)	Hiperglikemija; Hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4)
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Anksioznost; Konfuzija; Nervoza	Psihotične reakcije (sa npr. halucinacijama, paranojom); Depresija; Agitacija; Abnormalni snovi; Noćne more	Psihotični poremećaji sa tendencijom samopovređivanja, uključujući suicidalne ideje ili pokušaje (videti odeljak 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja; Vrtoglavica	Somnolencija; 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 anosmiju; Diskinezija; Ekstrapiramidalni poremećaj; Ageuzija; Sinkopa; Benigna intrakranijalna hipertenzija
Poremećaji oka			Poremećaji vida kao što je zamućenje vida (videti odeljak 4.4)	Tranzitorni gubitak vida (videti odeljak 4.4); Uveitis
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo	Tinitus	Gubitak sluha; Oslabljen sluh

Kardiološki poremećaji			Tahikardija; Palpitacije	Ventrikularna tahikardija koja može rezultovati srčanim zastojem; Ventrikularna aritmija i <i>torsade de pointes</i> (prijavljene su uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala); Produžen QT interval na EKG zapisu (videti odeljke 4.4 i 4.9)
Vaskularni poremećaji			Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja		Bronhospazam; Alergijski pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja; Povraćanje; Mučnina	Abdominalni bol; Dispepsija; Flatulencija; Konstipacija		Hemoragijska dijareja, što u retkim slučajevima može da ukazuje na enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4); Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje vrednosti enzima jetre (ALT/AST, alkalna fosfataza, GGT)	Povećanje 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		Osip; Svrab; Urtikarija; Hiperhidroza		Toksična epidermalna nekroliza; <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom; <i>Erythema multiforme</i> ; reakcija fotosenzitivnosti (videti odeljak 4.4); Leukocitoklastični vaskulitis; Stomatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgija; Mijalgija	Oboljenja tetiva (videti odeljke 4.3 i 4.4) uključujući tendinitis (npr. Ahilova tetiva); Mišićna slabost 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		Povišen kreatinin u krvi	Akutna bubrežna insuficijencija (npr. zbog intersticijalnog nefritisa)	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima, i ekstremitetima)

<sup>a</sup>Anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije mogu ponekad da se jave već nakon prve doze.

<sup>b</sup>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.

#### 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 ili kliničkim farmakološkim studijama izvedenim sa primenom suprat terapijskih doza, najvažniji znaci koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacinom su simptomi od strane centralnog nervnog sistema (npr. konfuzija, vrtoglavica, poremećaj svesti, konvulzivni napadi), produženje QT intervala, kao i gastrointestinalni poremećaji (npr. mučnina i erozije sluzokože).

U toku perioda postmarketinškog praćenja leka prijavljeni su simptomi od strane CNS-a, kao što su: stanje konfuzije, konvulzije, halucinacije i tremor.

U slučaju predoziranja treba primeniti simptomatsko lečenje. Potrebno je uraditi EKG, zbog mogućeg produženja QT intervala. Da bi se zaštitila sluzokoža želuca, mogu se primeniti antacidi. Hemodijaliza, uključujući peritonealnu dijalizu i CAPD, nisu efektivne u uklanjanju levofloksacina iz cirkulacije. Ne postoji specifičan antidot.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

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

**ATC šifra:** J01MA12

Levofloksacin je sintetski antibakterijski lek iz klase fluorohinolona i predstavlja S(-) enantiomer racemske aktivne supstance ofloksacina.

#### *Mehanizam dejstva*

Kao fluorohinolonski antibakterijski agens, levofloksacin deluje na kompleks DNK-DNK-girazu i na topoizomerazu IV.

#### *FK/FD odnos*

Stepen baktericidne aktivnosti levofloksacina zavisi od odnosa maksimalne koncentracije leka u serumu ( $C_{max}$ ) ili vrednosti PIK (površina ispod krive) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK).

#### *Mehanizam rezistencije*

Rezistencija na levofloksacin se stiče postepeno u nekoliko koraka preko mutacija ciljnog mesta u obe topoizomeraze tipa II, DNK girazi i topoizomerazi IV. Drugi mehanizmi rezistencije kao što su permeabilnost barijere (uobičajena kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluks mehanizmi (pumpe), mogu takođe da utiču na osetljivost na levofloksacin.

Postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i ostalih fluorohinolona.

Generalno, zbog mehanizma dejstva, ne postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih klasa antibiotika.

#### *Granične vrednosti MIC (minimalna inhibitorna koncentracija)*

EUCAST daje preporučene MIC granične vrednosti za levofloksacin, razdvajajući osetljive od umereno osetljivih mikroorganizama, kao i umereno osetljive mikroorganizme od rezistentnih. Vrednosti MIC testiranja (mg/L) su date u tabeli.

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

Uzročnik	Osetljiv	Rezistentan
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
Granične vrednosti koje nisu vezane za vrstu <sup>4</sup>	≤ 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 - 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 izolate 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 varira geografski i vremenom može da se promeni za određene bakterije, pa je poznavanje tzv. lokalne rezistencije poželjno, posebno ako se radi o lečenju teških infekcija. Po potrebi, treba potražiti stručni savet ukoliko je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od primene leka za neke bakterijske sojeve dovedena u pitanje.

Vrste koje su obično osetljive na levofloksacin
<b><i>Aerobne Gram-pozitivne bakterije</i></b>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> osetljiv na meticilin
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococci</i> , grupe C i G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>

***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.*

<p><b><i>Aerobne Gram-negativne bakterije</i></b></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Providencia stuartii</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p>
<p><b><i>Anaerobne bakterije</i></b></p> <p><i>Bacteroides fragilis</i></p>

<p><b>Bakterije koje su prirodno rezistentne na levofloksacin</b></p>
<p><b><i>Aerobne Gram-pozitivne bakterije</i></b></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p>

# Vrlo je verovatno da meticilin rezistentni *S. aureus* poseduje korezistenciju na fluorohinolone, uključujući levofloksacin.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Oralno primenjen levofloksacin se brzo i skoro potpuno resorbuje, a maksimalne koncentracije u plazmi se postižu tokom 1 - 2 sata. Apsolutna bioraspodivnost je 99 - 100%. Prisustvo hrane u manjoj meri utiče 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 se vezuje za proteine plazme.

Prosečni volumen distribucije levofloksacina je oko 100 L nakon jedne i ponovljenih doza od 500 mg, što govori u prilog široke distribucije u telesna tkiva.

### Prelazak u tkiva i tkivne tečnosti

Pokazano je da levofloksacin prodire u bronhijalnu mukožu, tečnost površinskog epitela, alveolarne makrofage, plućno tkivo, kožu (tečni sadržaj vezikula i bula), u tkivo prostate i urin. Međutim, levofloksacin slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost.

## Metabolizam

Levofloksacin se metaboliše u veoma maloj meri, metaboliti koji nastaju su demetil-levofloksacin i levofloksacin N-oksidi. Oni čine manje od 5% doze i izlučuju se u urinu. Levofloksacin je stereochemijski stabilan i ne podleže hiraloj inverziji.

## Eliminacija

Nakon oralne ili intravenske primene, levofloksacin se relativno sporo eliminiše iz plazme ( $t_{1/2}$ : 6 – 8 h). Izlučivanje se u najvećoj meri odvija putem bubrega (> 85% od primenjene doze). Srednja vrednost ukupnog klirensa levofloksacina nakon primene jedne doze od 500 mg, iznosi  $175 \pm 29,2$  mL/min.

Nema značajnih razlika u farmakokinetici prilikom oralne ili intravenske primene levofloksacina, što govori u prilog tome da su oralni i intravenski put primene zamenjivi.

## 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 bubrežne funkcije smanjuju se i bubrežna eliminacija i klirens levofloksacina, a samim tim je poluvreme eliminacije povećano, što je prikazano u tabeli:

$Cl_{cr}$ [mL/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
$Cl_R$ [mL/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

### *Starije osobe*

Nema značajne razlike u farmakokinetici levofloksacina kod mladih i starijih osoba, osim onih koje su uslovljene razlikom u klirensu kreatinina.

### *Razlike uslovljene polom*

Odvojene analize kod pacijenata ženskog i muškog pola su pokazale 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 ukazuju na postojanje posebnog rizika za ljude na osnovu sprovedenih konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne doze, studija toksičnosti ponovljene doze, ispitivanja karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Levofloksacin nije doveo do oštećenja plodnosti ili reproduktivne funkcije kod pacova, a njegov jedini efekat na fetuse je bio odloženo sazrevanje, kao rezultat maternalne toksičnosti.

Levofloksacin nije indukovao genske mutacije u bakterijskim ćelijama ili ćelijama sisara, ali jeste indukovao hromozomske aberacije u ćelijama pluća kineskog hrčka *in vitro*. Ovi efekti mogu biti posledica inhibicije



topoizomeraze II. *In vivo* testovi (mikronukleusni test, razmena sestrinskih hromatida, neplanirana sinteza DNK, testovi dominantnih letalnih mutacija) nisu pokazali genotoksični potencijal.

Ispitivanja na miševima su pokazala da levofloksacin ispoljava fototoksičnu aktivnost samo pri veoma visokim dozama. Levofloksacin nije ispoljio genotoksični potencijal u testovima fotomutagenosti, a u određivanju fotokarcinogenosti smanjio je razvoj tumora.

Kao i drugi fluorohinoloni, levofloksacin je ispoljio uticaj na hrskavicu (stvaranje mehurova i šupljina) kod pacova i pasa. Ovi nalazi su bili izraženi kod mladih životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Leflogal, 250 mg, film tablete i Leflogal, 500 mg, film tablete:*

Sadržaj jezgra tablete:

natrijum-stearilfumarat;

krospovidon;

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

kopovidon;

celuloza, mikrokristalna, silikonizovana (98% celuloza, mikrokristalna i 2% silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni);

Sadržaj filma (obloge):

*Opadray II Pink 31K34554:*

laktoza, monohidrat;

hipromeloza 2910/15cP;

titan-dioksid;

triacetin;

gvožđe(III)–oksid, crveni;

gvožđe(III)–oksid, žuti;

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina

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

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Leflogal, 250 mg, film tablete i Leflogal, 500 mg, film tablete:*

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan 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**

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

*Leflogal, 250 mg, film tablete: 515-01-02938-17-001*

*Leflogal, 500 mg, film tablete: 515-01-02939-17-001*

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

Datum prve dozvole:

*Leflogal, 250 mg, film tablete: 22.01.2013.*

*Leflogal, 500 mg, film tablete: 22.01.2013.*

Datum poslednje obnove dozvole:

*Leflogal, 250 mg, film tablete: 23.03.2018.*

*Leflogal, 500 mg, film tablete: 23.03.2018.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2018.