

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lofocin[®], 250 mg, film tablete

Lofocin[®], 500 mg, film tablete

INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Lofocin, film tablete, 250 mg: duguljaste, film tablete svetloroze boje sa podeonom linijom na obe strane; na jednoj strani tablete, sa jedne strane podeone linije, utisnuta je oznaka "J", a sa druge strane podeone linije utisnuta je oznaka "250". Tableta je deljiva na dva jednaka dela.

Lofocin, film tablete, 500 mg: duguljaste, film tablete svetloroze boje sa podeonom linijom na obe strane; na jednoj strani tablete, sa jedne strane podeone linije, utisnuta je oznaka "J", a sa druge strane podeone linije utisnuta je oznaka "500". Tableta je deljiva na dva jednaka dela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

-akutni pijelonefritis i komplikovane infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4)

-hronični bakterijski prostatitis

-inhalacioni antraks: postekspozicijska profilaksa i kurativni tretman (videti odeljak 4.4)

Za dole navedene infekcije, lek Lofocin treba koristiti samo kada se upotreba drugih antibiotika, koji se uobičajeno preporučuju za terapiju ovih infekcija, smatra neodgovarajućom:

-akutni bakterijski sinuzitis

-akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća uključujući bronhitis

-vanbolnički stečena pneumonija

-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 razmotriti zvanične preporuke o pravilnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Lofocin se primenjuje jednom ili dva puta dnevno. Doziranje zavisi od tipa i težine infekcije, kao i od osetljivosti pretpostavljenog uzročnika infekcije.

Lek Lofocin se takođe može koristiti kao završetak terapije kod pacijenata koji su pokazali poboljšanje tokom početnog lečenja intravenskim levofloksacinom; s obzirom na bioekvivalenciju parenteralnih i oralnih oblika, mogu se koristiti iste doze.

Doziranje

Preporuke za doziranje levofloksacina su sledeće:

Pacijenti sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 50 mL/min)

Indikacija	Dnevni režim doziranja (u skladu sa težinom infekcije)	Trajanje terapije (u skladu sa težinom infekcije)
Akutni bakterijski sinuzitis	500 mg jednom dnevno	10-14 dana
Akutte bakterijske egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća uključujući bronhitis	500 mg jednom dnevno	7-10 dana
Vanbolički stečena 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: 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) ¹	<i>zatim: 125 mg/48 h</i>	<i>zatim: 125 mg/24 h</i>	<i>zatim: 125 mg/24 h</i>

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”).

Deca

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

Način primene

Tabletu treba progutati bez prethodnog mrvljenja i sa odgovarajućom 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. S obzirom na to da se može javiti smanjena resorpcija leka, tablete treba uzeti najmanje 2 sata pre ili posle uzimanja preparata koji sadrže soli gvožđa, soli cinka, antacida koji sadrže magnezijum i aluminijum ili didanozina (isključivo formulacija didanozina sa aluminijumom i magnezijumom, koja sadrži pufere) i sukralfata (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Lek Lofocin se ne sme koristiti:

- kod pacijenata koji imaju preosetljivost na aktivnu supstancu ili druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- kod pacijenata sa epilepsijom;
- kod pacijenata sa istorijom oboljenja tetiva, povezanih sa ranijom upotrebom fluorohinolona;
- kod dece ili adolescenata u razvoju;
- tokom trudnoće;
- tokom dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotrebu levofloksacina treba da izbegavaju pacijenti kod kojih su se ranije već ispoljila neželjena dejstva usled primene hinolonskih ili fluorohinolonskih antibiotika (videti odeljak 4.8). Terapiju levofloksacinom kod ovih pacijenata treba započeti samo ako ne postoji drugi terapijski izbor i posle pažljive procene odnosa rizik/korist (videti odeljak 4.3)

Rizik od rezistencije

Meticilin rezistentni *S.aureus* najverovatnije poseduje korezistenciju na fluorohinolone, uključujući levofloksacin. Prema tome, levofloksacin se ne preporučuje za lečenje poznatih i suspektnih MRSA infekcija osim ako laboratorijski rezultati nisu potvrdili osetljivost mikroorganizma na levofloksacin (i antibiotici koji se uobičajeno primenjuju za 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 na fluorohinolone *E. coli*, kao najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta, je različita na nivou Evropske unije. Lekarima se savetuje da prilikom propisivanja uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije *E. coli* na fluorohinolone.

Inhalacioni antraks: Primena kod ljudi se bazira na podacima o *in vitro* osetljivosti *Bacillus anthracis*, kao i na podacima dobijenim iz studija na životinjama i limitiranim podacima na ljudima. Lekar treba da uzme u obzir nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o lečenju antraksa.

Dugotrajna, onesposobljavajuća i potencijalno ireverzibilna ozbiljna neželjena dejstva

Zabeleženi su vrlo retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima i godinama) onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava koja zahvataju različite sisteme organa, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, nervni, psihijatrijski, taktilni) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone nezavisno od njihove starosti i prisutnih faktora rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije, primenu levofloksacina treba odmah prekinuti, a pacijentima savetovati da se obrate za savet lekaru koji im je propisao lek.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (posebno Ahilove, ali i drugih) ponekad bilateralni, mogu nastati već i samo nakon 48 sati od početka lečenja hinolonima i fluorohinolonima, a njihov nastanak je zabeležen čak i do nekoliko meseci nakon prestanka lečenja. Rizik od tendinitisa i ruptur tetive je povećan kod starijih pacijenata,

pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata sa presađenim čvrstim organom, pacijenata koji primaju dnevne doze od 1000 mg levofloksacina i onih koji se istovremeno leče kortikosteroidima. Zbog toga se istovremena primena kortikosteroida mora izbegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, zapaljenja) treba prekinuti lečenje levofloksacinom i razmotriti drugu mogućnost lečenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba lečiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smeju se primenjivati kortikosteroidi.

Bolest povezana sa bakterijom *Clostridium difficile*

Ukoliko dođe do pojave dijareje, naročito teške i uporne, sa 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*. Bolest povezana sa *Clostridium difficile* (CDAD) može biti po stepenu ozbiljnosti blaga do životno ugrožavajuća, pri čemu je pseudomembranozni kolitis najteži oblik ovog oboljenja (videti odeljak 4.8). Iz tog razloga je potrebno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javila teška dijareja tokom ili posle terapije levofloksacinom. Ukoliko se sumnja na CDAD ili ukoliko je potvrđen, 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) i, kao što je slučaj i sa ostalim hinolonima, potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su skloni epileptičnim napadima, ili koji su istovremeno na terapiji aktivnim supstancama koje 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 da budu skloni hemolitičkim reakcijama prilikom primene hinolonskih antibiotika. Prema tome, ako je potrebno primeniti levofloksacin kod ovakvih pacijenata, neophodno je pratiti potencijalni razvoj hemolitičkih reakcija.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

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

Reakcije preosetljivosti

Levofloksacin može da izazove ozbiljne reakcije preosetljivosti, sa mogućim smrtnim ishodom (npr. angioedem pa sve do anafilaktičkog šoka), koje se mogu javiti i nakon početne 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 kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije (SCARs), uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: poznatu i kao *Lyell*-ov sindrom), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabeležene su kod primene levofloksacina (videti odeljak 4.8). U trenutku propisivanja terapije, pacijente treba savetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na te reakcije, lečenje levofloksacinom treba odmah prekinuti te razmotriti zamensko lečenje. Ako je na primenu levofloksacina pacijent razvio ozbiljnu reakciju poput SJS, TEN ili DRESS, ni u jednom trenutku se kod ovih pacijenata ne sme započeti lečenje levofloksacinom.

Disglikemija

Kao i prilikom primene ostalih hinolona, može doći do promene koncentracije glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju, najčešće kod starijih pacijenata, posebno 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 pacijent prijavi poremećaj koncentracije glukoze u krvi i treba razmotriti primenu nefluorohinolonskog antibiotika.

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 UV zracima (npr. kvarcne lampe, solarijumi) 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, može doći do pojave psihotičnih reakcija. Veoma retko ove reakcije mogu dovesti do suicidalnih misli i samopovređivanja, čak i posle samo jedne doze levofloksacina (videti odeljak 4.8). Ako se kod pacijenata pojave takve reakcije, primenu levofloksacina treba prekinuti već kod prvih znakova ili simptoma ovih reakcija i pacijente treba posavetovati da se obrate svom lekaru za savet. Treba razmotriti drugu nefluorohinolonsku antibiotsku terapiju i preduzeti odgovarajuće mere. Oprez se preporučuje ako se levofloksacin primenjuje kod psihotičnih pacijenata ili pacijenata sa istorijom psihijatrijskih bolesti.

Produženje QT intervala

Potreban je oprez kod primene fluorohinolona, uključujući levofloksacin, kod pacijenata sa faktorima rizika produženja QT intervala, na primer:

- sindrom kongenitalno produženog QT intervala,
- istovremena upotreba lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (na primer antiaritmici klase IA i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici),
- nekorigovani poremećaj ravnoteže elektrolita (na primer hipokalijemija, hipomagnezijemija),
- srčana oboljenja (na primer 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

Slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koja se ispoljava kao parestezija, hipestezija, dizestezija ili slabost su prijavljeni kod pacijenata koji su primali hinolone ili fluorohinolone. Pacijente koji su na terapiji levofloksacinom treba posavetovati da obaveste svog lekara pre prekida terapije ako se jave simptomi neuropatije kao što su: bol, zapaljenje, peckanje, utrnulost ili slabost, kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnih stanja (videti odeljak 4.8).

Hepatobilijarna oboljenja

Prijavljeni su slučajevi nekroze jetre, pa sve do životno ugrožavajuće insuficijencije jetre, tokom primene levofloksacina, posebno kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima, kao što je sepsa (videti odeljak 4.8). Ukoliko se jave znaci i simptomi oboljenja jetre kao što su anoreksija, žutica, taman urin, pruritus ili osetljivost abdomena, pacijenta treba savetovati da prekine terapiju i kontaktira 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 kod pacijenata za koje se zna da u istoriji bolesti imaju mijasteniju gravis.

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 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 osetljivijom metodom.

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

Aneurizma, disekcija aorte i regurgitacija/nesposobnost srčanog zaliska

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, uglavnom kod starijih pacijenata, kao i regurgitacija aortnih i mitralnih zalistaka, nakon uzimanja fluorohinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovani rupturom (uključujući smrtne ishode) i regurgitacija/nesposobnost bilo kog srčanog zaliska prijavljeni su kod pacijenata na terapiji fluorohinolinima (videti deo 4.8).

Zbog toga se fluorohinoloni smeju primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatском bolešću u porodičnoj anamnezi ili kongenitalnom bolešću srčanih zalistaka ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili predisponirajuća stanja:

-za aneurizmu i disekciju aorte kao i regurgitaciju/nesposobnost srčanog zaliska (npr. bolest vezivnog tkiva kao što je *Marfan-ov* sindrom ili *Ehlers-Danlos-ov* sindrom, *Turner-ov* sindrom, *Behçet-ova* bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis,) ili dodatno

-za aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularna bolest kao *Takayasu-ov* arteritis ili arteritis džinovskih ćelija poznat kao arteroskleroza ili *Sjörgen-ov sindrom*) ili dodatno

-za regurgitaciju/nesposobnost srčanog zaliska (npr. infektivni endokarditis)

Rizik za aneurizmu i disekciju aorte, kao i njenu rupturu može biti povećan kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima.

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

Pacijentima treba savetovati da zatraže hitnu medicinsku pomoć u slučajevima akutne dispneje, nove pojave palpitacija ili razvoja edema u abdomenu ili donjih ekstremiteta.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo drugih 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 levofloksacina i multivitamina koji sadrže cink dovodi do smanjenja njihove oralne resorpcije. Preporuka je da se preparati koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katjone kao što su soli gvožđa, cinka ili antacidi koji sadrže magnezijum ili aluminijum ili didanozin (isključivo formulacija didanozina sa aluminijumom i

magnezijumom, koja sadrži pufere) ne uzimaju 2 sata pre ili posle primene levofloksacina (videti odeljak 4.2). Soli kalcijuma minimalno utiču na oralnu resorpciju levofloksacina.

Sukralfat

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

Teofilin, fenbufen i slični nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

U kliničkoj studiji nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije između levofloksacina i teofilina. Međutim, može doći do značajnog sniženja praga za nastanak konvulzija prilikom istovremene primene hinolona sa teofilinom, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, ili drugim lekovima koji snižavaju taj prag. Koncentracije levofloksacina bile su za oko 13% više u prisustvu fenbufena nego kada se levofloksacin primenjivao sam.

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, kod testiranih doza u ispitivanju, statistički značajne kinetičke razlike nisu bile klinički značajne.

Potreban je oprez 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.

Druge važne informacije

Klinička farmakološka ispitivanja pokazala su da se farmakokinetika levofloksacina nije klinički značajno menjala kada se levofloksacin primenjivao zajedno sa sledećim lekovima: kalcijum-karbonat, digoksin, glibenklamid i ranitidin.

Dejstvo 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).

Druge važne informacije

U ispitivanju farmakokinetičke interakcije levofloksacin nije uticao na farmakokinetiku teofilina (koji je supstrat za CYP1A2), što upućuje na činjenicu da levofloksacin ne inhibira CYP1A2.

Ostali oblici interakcija

Hrana

Ne postoji klinički značajna interakcija sa hranom. Tablete levofloksacina mogu se zbog toga primenjivati bez obzira na unos hrane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Malo je podataka o primeni levofloksacina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju direktan ili indirektan štetan uticaj u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Međutim, u nedostatku podataka o ispitivanjima na ljudima i zbog toga što eksperimentalni podaci ukazuju na rizik oštećenja zglobne hrskavice organizma u razvoju koje mogu izazvati fluorohinoloni, levofloksacin se ne sme primenjivati kod trudnica (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Levofloksacin je kontraindikovano za primenu kod dojilja. Nema dovoljno podataka o izlučivanju levofloksacina u majčino mleko; međutim, drugi fluorohinoloni se izlučuju u majčino mleko. Međutim, u nedostatku podataka o ispitivanjima na ljudima i zbog toga što eksperimentalni podaci ukazuju na rizik oštećenja zglobne hrskavice organizma u razvoju koje mogu izazvati fluorohinoloni, levofloksacin se ne sme primenjivati kod dojilja (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Plodnost

Levofloksacin nije izazvao oštećenje plodnosti ili reproduktivnog sistema kod pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neka neželjena dejstva (npr. nesvestica/vrtoglavica, pospanost, poremećaj vida) mogu da oslabe sposobnost koncentracije i reagovanja pacijenata, pa zbog toga mogu predstavljati opasnost u situacijama u kojima su te sposobnosti posebno važne (npr. pri upravljanju vozilom ili rukovanju mašinama).

4.8. Neželjena dejstva

Navedene 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: $< 1/10000$

Nepoznato: (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Sistem organa	Često ($\geq 1/100$ <1/10)	do	Povremeno ($\geq 1/1000$ <1/100)	do	Retko ($\geq 1/10000$ <1/1000)	do	Nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Gljivične infekcije uključujući infekciju <i>Candida</i> <i>sp.</i> Rezistencija mikroorganizama				
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija Eozinofilija		Trombocitopenija Neutropenija		Pancitopenija Agranulocitoza Hemolitička anemija

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Angioedem Preosetljivost (videti odeljak 4.4)	Anafilaktički šok ^a Anafilaktoidni šok ^a (videti odeljak 4.4)
<i>Endokrini poremećaji</i>			Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog 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>Psijatrijski poremećaji*</i>	Nesanica	Anksioznost Stanje konfuzije Nervoza	Psihotične reakcije (npr. sa halucinacijama, paranojom) Depresija Agitacija Patološki snovi, Delirijum, Noćne more	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) 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 aresta 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>Primenjivo samo za i.v. primenu:</u> flebitis		Hipotenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Dispneja		Bronhospazam, Alergijski pneumonitis
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja Povraćanje Mučnina	Abdominalni bol Dispepsija Nadimanje Konstipacija		Dijareja – hemoragijska, koja u retkim slučajevima 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 oboljenjem (videti odeljak 4.4) Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva^b</i>		Osip Svrab Urtikarija Hiperhidroza	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (videti odeljak 4.4), Fiksirana erupcija	Toksična epidermalna nekroliza <i>Stevens–Johnson-ov</i> sindrom <i>Erythema multiforme</i> Reakcije

			izazvana lekom	preosetljivosti na svetlost (videti odeljak 4.4) Leukocitoklastični vaskulitis Stomatitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*</i>		Artralgija Mijalgija	Poremećaj tetiva (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 insuficijencija bubrega (npr. usled intersticijalnog nefritisa)	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*</i>	<u>Primenjivo samo za i.v. primenu:</u> Reakcije na mestu primene infuzije (bol, crvenilo)	Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima, i ekstremitetima)

^aanafilaktičke i anafilaktoidne reakcije mogu se ponekad pojaviti već nakon prve doze

^bmukokutane reakcije mogu se ponekad pojaviti i nakon prve doze

Druga neželjena dejstva povezana sa primenom fluorohinolona uključuju:

-napade porfirije kod pacijenata koji boluju od porfirije

*Veoma retki slučajevi dugotrajnih (do nekoliko meseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija koji pogađaju nekoliko (često i više njih) sistema organa i čula (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, smetnje u hodu, neuropatije povezane sa parestezijama, depresija, umor, oštećenje memorije, poremećaj spavanja i poremećaj čula sluha, vida, ukusa i mirisa) prijavljeni su tokom upotrebe hinolona ili fluorohinolona, u nekim slučajevima bez obzira na postojeće faktore rizika (videti odeljak 4.4).

**Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovani rupturom (uključujući smrtne ishode) i regurgitacija/nesposobnost bilo kog srčanog zaliska prijavljeni su kod pacijenata na terapiji fluorohinolonom (videti odeljka 4.8).

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

U skladu sa toksikološkim ispitivanjima na životinjama ili kliničko-farmakološkim ispitivanjima sprovedenim sa supraterapijskim dozama, najvažniji znakovi koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacin tabletama su simptomi 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, zabeležene su tokom postmarketinškog praćenja.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; 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 ne postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih klasa antibakterijskih lekova.

Granične vrednosti MIC

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

EUCAST kliničke granične vrednosti MIC za levofloksacin (verzija 10,0; 2020-01-01):

Patogen	Osetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacterales</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 grupa A,B,C i G</i>	≤0,001 mg/L	>2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/L	>0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/L	>0,125 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola i 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

¹nekomplikovane infekcije urinarnog trakta

²osetljivost se može zaključiti na osnovu osetljivosti na ciprofloksacin

Prevalencija rezistencije može da varira geografski i sa vremenom 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

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila 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 doznog režima od 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

Distribucija

Oko 30 – 40% levofloksacina je vezano za proteine plazme. Srednja vrednost volumena distribucije za levofloksacin je oko 100 L nakon pojedinačne doze i ponovljenih doza od 500 mg, što ukazuje na široku distribuciju u tkiva.

Prelazak u tkiva i tkivne tečnosti

Levofloksacin prodire u bronhijalnu mukožu, 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 vrlo maloj meri. Metaboliti koji nastaju su desmetil-levofloksacin 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). Izlučivanje je u najvećoj meri putem urina (> 85 % od primenjene doze). Srednja vrednost ukupnog klirensa organizma za levofloksacin nakon 500 mg pojedinačne doze je bila $175 \pm 29,2$ mL/min. Nema značajnih razlika u farmakokinetici prilikom oralne ili intravenske primene levofloksacina, što 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 insuficijencijom bubrega

Na farmakokinetiku levofloksacina utiče oštećenje 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 insuficijencije bubrega 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 mladih i starijih osoba, osim onih koje su uslovljene razlikom u klirensu kreatinina.

Uticaoj pola

Odvvojene 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 fertilitet ili reproduktivne performanse kod pacova. Kao rezultat maternalne toksičnosti dolazi do odloženog sazrevanja ploda.

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 DNK, 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

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Hipromeloza (E464)

Krospovidon (E1202)

Talk (E553B)

Magnezijum-stearat (E470b)

Oмотаč:**Opadry Pink 03B84851 u čiji sastav ulaze:**

Hipromeloza (E464)

Titan-dioksid (E 171)

Talk (E553B)

Makrogol/PEG 400

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (prozirni PVC-A) u kome se nalazi 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC, Industrijska 8, Obrenovac

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

Lofocin, film tablete, 250 mg, 10 film tableta: 515-01-03582-20-001

Lofocin, film tablete, 500 mg, 10 film tableta: 515-01-03584-20-001

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

Datum prve dozvole:

Lofocin, film tablete, 250 mg, 10 film tableta: 13.01.2011.

Lofocin, film tablete, 500 mg, 10 film tableta: 13.01.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

Lofocin, film tablete, 250 mg, 10 film tableta: 10.09.2021.

Lofocin, film tablete, 500 mg, 10 film tableta: 10.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2021.