

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Forteca, 250 mg, film tablete

Forteca, 500 mg, film tablete

INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Forteca, 250 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 250 mg levofloksacina, u obliku levofloksacin, hemihidrata (256,23 mg).

Forteca, 500 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 500 mg levofloksacina, u obliku levofloksacin, hemihidrata (512,46 mg).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Forteca, 250 mg, film tablete:

Ružičaste, duguljaste film tablete sa podeonom linijom sa obe strane. Film tableta se može podeliti na jednake doze.

Forteca, 500 mg, film tablete:

Ružičaste, duguljaste film tablete sa podeonom linijom sa obe strane. Film tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Forteca je indikovano kod odraslih za lečenje sledećih infekcija:

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

Za lečenje dole navedenih infekcija levofloksacin treba da se koristi samo kada se ne mogu koristiti drugi antibiotici koji se obično preporučuju za lečenje ovih infekcija:

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

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

Treba uzeti u obzir zvanične preporuke o upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

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

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

Doziranje

Preporuke za doziranje leka Forteca su sledeće:

Doziranje leka Forteca kod pacijenata 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
Akutne bakterijske egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća, uključujući bronhitis	500 mg jednom dnevno	7 - 10 dana
Vanbolnička pneumonija	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7 - 14 dana
Akutni pijelonefritis	500 mg jednom dnevno	7 - 10 dana
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	500 mg jednom dnevno	7 - 14 dana
Nekomplikovani cistitis	250 mg jednom dnevno	3 dana
Hronični bakterijski prostatitis	500 mg jednom dnevno	28 dana
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7 - 14 dana
Inhalacioni antraks	500 mg jednom dnevno	8 nedelja

Posebne populacije

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

	Režim doziranja		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Klirens kreatinina	<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*)	<i>zatim: 125 mg/48 h</i>	<i>zatim: 125 mg/24 h</i>	<i>zatim: 125 mg/24 h</i>

*Nije potrebna primena dodatne doze nakon hemodijalize ili kontinuirane ambulatne peritonealne dijalize (CAPD).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze nije potrebno, jer se levofloksacin ne metaboliše značajno u jetri i uglavnom se izlučuje putem bubrega.

Doziranje kod starijih

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

Pedijatrijska populacija

Lek Forteca je kontraindikovano kod dece i adolescenata u periodu rasta (*videti odeljak 4.3*).

Način primene

Film tablete leka Forteca treba da se progutaju cele, bez žvakanja, sa dovoljnom količinom vode. U cilju prilagođavanja doze, film tablete mogu da se podele duž podeone linije na dva jednaka dela. Film tablete ovog leka mogu da se uzimaju između obroka ili u toku obroka. Lek Forteca treba da se uzima najmanje dva sata pre ili dva sata posle 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, jer može doći do smanjenja njegove resorpcije (*videti odeljak 4.5*).

4.3. Kontraindikacije

Levofloksacin je kontraindikovan:

- kod pacijenata sa preosetljivošću na levofloksacin, na druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- kod pacijenata sa epilepsijom,
- kod pacijenata koji su imali oštećenje tetiva nakon ranije primene fluorohinolona,
- kod dece ili adolescenata u periodu rasta,
- tokom trudnoće,
- tokom dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu levofloksacina treba izbegavati kod pacijenata kod kojih su se ranije javila ozbiljna neželjena dejstva prilikom primene lekova koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (*videti odeljak 4.8*). Lečenje tih pacijenata levofloksacinom sme se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti, kao i nakon pažljive procene odnosa korist/rizik (*videti takođe odeljak 4.3*).

Rizik za rezistenciju

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 suspektih MRSA infekcija, osim u slučajevima kada postoji laboratorijska potvrda osetljivosti mikroorganizma na dejstvo levofloksacina (i kada se iz nekih 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.

Dugotrajna, onesposobljavajuća i potencijalno ireverzibilna ozbiljna neželjena dejstva

Prijavljeni su vrlo retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava koja zahvataju različite organske sisteme, a ponekad i više njih (poremećaji mišićno-koštanog sistema, poremećaji nervnog sistema, psihijatrijski poremećaji i poremećaji čula) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone nezavisno od njihove starosne dobi i prethodno prisutnih faktora rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo kog ozbiljnog neželjenog dejstva primenu levofloksacina treba odmah prekinuti, a pacijentima savetovati da se obrate za savet lekaru koji im je propisao lek.

Tendinitis i ruptura tetiva

Prilikom primene hinolona i fluorohinolona, čak i tokom prvih 48 sati od početka lečenja, može doći do pojave tendinitisa i ruptуре tetive (posebno Ahilove, ali i drugih), ponekad i obostrane. Zapaljenje i ruptura tetive se nekad mogu javiti i nekoliko meseci nakon prestanka lečenja. Rizik od tendinitisa i ruptуре tetive može biti povećan kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata sa presađenim čvrstim organima, pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima, kao i kod pacijenata koji uzimaju dnevnu dozu od 1000 mg levofloksacina. Zato se istovremena terapija kortikosteroidima mora izbegavati (*videti odeljak 4.8*).

Ukoliko se javi bilo koji znak tendinitisa (npr. bolni otok, zapaljenje), terapiju levofloksacinom treba prekinuti i razmotriti drugu mogućnost lečenja. Voditi računa da zahvaćen ekstremitet bude u stanju mirovanja (npr. imobilizacija). Ako se pojave znaci tendinopatije, ne smeju se primenjivati kortikosteroidi.

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). Ovo oboljenje prema težini može da se kreće od blagog do životno ugrožavajućeg, a njegov najteži oblik je pseudomembranozni kolitis (*videti odeljak 4.8*). Zbog toga je veoma važno da se ova dijagnoza uzme u obzir kod pacijenata kod kojih se razvila teška dijareja u toku ili nakon terapije levofloksacinom. 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 preparati 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*), i kao i druge hinolone, treba ga veoma oprezno koristiti kod pacijenata sa rizikom od pojave konvulzija i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji snižavaju prag za pojavu cerebralnih napada, kao što je teofilin (*videti odeljak 4.5*). U slučaju pojave konvulzija (*videti odeljak 4.8*), primenu levofloksacina treba obustaviti.

Pacijenti sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Pacijenti sa latentnim ili manifestnim deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze mogu biti podložni 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 funkcijom bubrega

S obzirom da se levofloksacin izlučuje uglavnom putem bubrega, njegova doza se mora prilagoditi kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (*videti odeljak 4.2*).

Reakcije preosetljivosti

Levofloksacin može da izazove ozbiljne reakcije, sa mogućim smrtnim ishodom (npr. od angioedema pa i do anafilaktičkog šoka), ponekad i posle 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 bile preduzete odgovarajuće urgentne mere.

Teške neželjene reakcije na koži

Prilikom upotrebe levofloksacina prijavljeni su slučajevi teških neželjenih reakcija na koži, koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (takođe poznata kao *Lyell's* sindrom), *Stevens-Johnson* sindrom i reakciju na lek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (*DRESS* sindrom) (*videti odeljak 4.8*). Prilikom započinjanja terapije pacijente treba pažljivo pratiti i upozoriti na moguće simptome i znake teških neželjenih reakcija na koži. Ukoliko dođe do pojave simptoma i znakova koji mogu ukazivati na nastanak ovih reakcija, terapija levofloksacinom se mora prekinuti i razmotriti primena odgovarajuće alternativne terapije. Ukoliko tokom terapije levofloksacinom dođe do nastanka ozbiljne neželjene reakcije na koži, kao što su gore navedene, terapija levofloksacinom ni u kom slučaju ne sme biti započeta ponovo kod ovih pacijenata.

Disglukemija

Kao i kod primene drugih hinolona, prijavljeni su slučajevi promene koncentracije glukoze u krvi, kako hipoglikemije tako i hiperglikemije, koji se javljaju češće kod starijih, uglavnom kod pacijenata sa dijabetesom koji su na terapiji oralnim hipoglikemicima (npr. glibenklamid) ili na insulinu. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata sa dijabetesom neophodno je pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi (*videti odeljak 4.8*).

Ukoliko pacijent prijavi poremećaj vrednosti glukoze u krvi, treba odmah prekinuti terapiju levofloksacinom i razmotriti primenu alternativne antibakterijske terapije.

Prevenција fotosenzitivnosti

Prijavljena je pojava fotosenzitivizacije kod primene levofloksacina (*videti odeljak 4.8*). U cilju sprečavanja fotosenzitivnosti, 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 one mogu da progrediraju do suicidalnih misli i samopovređivanja, ponekad nakon samo jedne doze levofloksacina (*videti odeljak 4.8*). U slučaju da se jave ove reakcije, levofloksacin treba odmahobustaviti i pacijente treba savetovati da se jave lekaru u slučaju pojave prvih simptoma i znakova ovih reakcija. Treba razmotriti primenu alternativne antibakterijske terapije i preduzeti odgovarajuće mere. Potreban je oprez prilikom primene levofloksacina kod pacijenata sa psihozama ili 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 primena lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klase Ia i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorigovani elektrolitni disbalans (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- oboljenja srca (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija).

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

Periferna neuropatija

Prijavljeni su slučajevi senzorne ili senzo-motorne polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, dizesteziju ili slabost mišića kod pacijenata koji su na terapiji hinolonima i fluorohinolonima. Pacijente koji su na terapiji levofloksacinom treba savetovati da pre nastavka lečenja obaveste svog lekara ako se jave simptomi neuropatije, kao što su bol, osećaj žarenja, bockanje, utrnulost, i/ili slabost, kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (*videti odeljak 4.8*).

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi nekroze jetre sve do po život opasne insuficijencije jetre, nakon primene levofloksacina, prvenstveno kod pacijenata sa teškim pridruženim bolestima, kao što je sepsa (*videti odeljak 4.8*). Pacijente treba savetovati da prekinu primenu leka i da se obrate lekaru ukoliko primete znakove i simptome oboljenja jetre, 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 ozbiljne 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 pojave bilo koji poremećaji oka, treba konsultovati oftalmologa (*videti odeljak 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.

Interferencije 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 samim tim može dati lažno negativne rezultate prilikom bakteriološke dijagnoze tuberkuloze.

Aneurizma i disekcija aorte, i insuficijencija/neadekvatno zatvaranje srčanog zaliska

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebno kod starijih pacijenata, i od aortne i mitralne insuficijencije (regurgitacije) nakon uzimanja fluorohinolona. Prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad sa rupturom kao komplikacijom (uključujući i smrtne slučajeve), kao i slučajevi insuficijencije / neadekvatnog zatvaranja bilo kog od srčanih zalistaka kod pacijenata koji su uzimali fluorohinolone (*videti odeljak 4.8*).

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

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

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

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

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

Druge relevantne informacije

Lek Forteca 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

Dejstvo drugih lekova na levofloksacin

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

Resorpcija levofloksacina je značajno smanjena kada 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 leka Forteca sa multivitaminским preparatima koji sadrže cink smanjuje njihovu resorpciju. Preporučuje se da se preparati koji sadrže dvovalentne ili 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 primenjuju u toku 2 sata pre ili 2 sata posle primene leka Forteca (*videti odeljak 4.2*). Kalcijumove soli imaju minimalan uticaj na oralnu resorpciju levofloksacina.

Sukralfat

Bioraspoloživost levofloksacina je značajno smanjena kod istovremene primene sa sukralfatom. Kod pacijenata koji uzimaju ova dva leka, sukralfat treba da se uzima 2 sata posle primene levofloksacina (*videti odeljak 4.2*).

Teofilin, fenbufen i njemu slični nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

U kliničkoj studiji nisu zapažene farmakokinetičke interakcije teofilina i levofloksacina. Međutim, može da dođe do izraženog smanjenja praga za pojavu moždanih konvulzija, kod istovremene primene hinolona i teofilina, NSAIL ili drugih lekova koji smanjuju prag za pojavu konvulzija.

Koncentracije levofloksacina su bile za oko 13% veće kod njegove istovremene primene sa fenbufenom.

Probenecid i cimetidin

Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan uticaj na izlučivanje levofloksacina. Renalni klirens levofloksacina je bio manji za 24% kod primene sa cimetidinom i za 34% kod primene sa probenecidom. Razlog za to je sposobnost 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 potreban prilikom primene levofloksacina istovremeno sa lekovima koji remete tubularnu sekreciju kao što su probenecid i cimetidin, naročito kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom.

Druge 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.

Dejstvo levofloksacina na druge lekove

Ciklosporin

Poluvreme eliminacije ciklosporina se povećava za 33% kada se primenjuje istovremeno 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

Kao i druge fluorohinolone, levofloksacin treba oprezno koristiti kod pacijenata koji uzimaju lekove koji produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klase Ia i III, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotici) (*videti odeljak 4.4. »Produženje QT intervala«*).

Druge relevantne informacije

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

Drugi oblici interakcija

Hrana

Ne postoje klinički značajne interakcije sa hranom. Zbog toga, levofloksacin može da se uzima pre, posle ili u toku obroka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni levofloksacina kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama ne pokazuju direktan ili indirektan štetan uticaj u pogledu reproduktivne toksičnosti (*videti odeljak 5.3*). Međutim, budući da ne postoje podaci o njegovoj primeni 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 u periodu dojenja. Ne postoji dovoljno informacija o izlučivanju levofloksacina u mleko, međutim poznato je da se drugi fluorohinoloni izlučuju u majčino mleko. U nedostatku podataka o primeni levofloksacina kod trudnica i imajući u vidu rizik od oštećenja zglobnih hrskavica nosećih zglobova pri primeni fluorohinolona kod organizma u fazi rasta, levofloksacin ne sme da se koristi u toku dojenja (*videti odeljke 4.3. i 5.3*).

Plodnost

Levofloksacin ne izaziva poremećaj fertiliteta i reproduktivne sposobnosti kod pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Levofloksacin ima mali do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neka neželjena dejstva (npr. vrtoglavica, pospanost, poremećaj vida) mogu da oslabe sposobnost koncentracije i reagovanja i samim tim predstavljaju rizik u situacijama kada su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama).

4.8. Neželjena dejstva

U daljem tekstu navedena neželjena dejstva su bazirana na podacima iz kliničkih ispitivanja na više od 8300 pacijenata i na prijavama neželjenih dejstava u toku postmarketinškog praćenja leka.

Neželjena dejstva levofloksacina su rangirana prema organskom sistemu i učestalosti javljanja na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznata (ne može da se proceni na osnovu raspoloživih podataka).

U svakoj kategoriji učestalosti, neželjena dejstva su navedena od najozbiljnijih do najblažih.

Organski sistem	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može da se proceni na osnovu raspoloživih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>		Gljivične infekcije uključujući kandidu Rezistentni patogeni		

Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija Eozinofilija	Trombocitopenija Neutropenija	Pancitopenija Agranulocitoza Hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema			Angioedem Preosetljivost (<i>videti odeljak 4.4.</i>)	Anafilaktički šok ^a Anafilaktoidni šok ^a (<i>videti odeljak 4.4.</i>)
Endokrini poremećaji			Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija	Hipoglikemija, posebno kod osoba sa dijabetesom (<i>videti odeljak 4.4</i>) Hipoglikemijska koma (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Hiperglikemija
Psijhijatrijski poremećaji*	Nesanica	Anksioznost Konfuzija Nervoza	Psihotične reakcije (sa npr. halucinacijama, paranojom) Depresija Agitacija Abnormalni snovi Noćne more Delirijum	Psihotične reakcije sa tendencijom za samopovređivanje, uključujući suicidalne ideje ili pokušaje samoubistva (<i>videti odeljak 4.4</i>)
Poremećaji nervnog sistema*	Glavobolja Vrtoglavica	Somnolencija Tremor Disgeuzija	Konvulzije (<i>videti odeljke 4.3 i 4.4</i>) Parestezije Narušeno pamćenje	Periferna senzorna neuropatija (<i>videti odeljke 4.4</i>) Periferna senzomotorna neuropatija (<i>videti odeljke 4.4</i>) Parosmija, uključujući anosmiju Diskinezija Ekstrapiramidalni poremećaji Ageuzija Sinkopa Benigna intrakranijalna hipertenzija
Poremećaji oka*			Poremećaj vida kao što je zamućenje vida (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Tranzitorni gubitak vida (<i>videti odeljak 4.4</i>), uveitis
Poremećaji uha i labirinta*		Vertigo	Tinitus	Gubitak sluha Poremećaj sluha
Kardiološki poremećaji**			Tahikardija Palpitacija	Ventrikularna tahikardija, koja može da rezultuje

				srčanim zastojem Ventrikularna aritmija i torsades de pointes (prijavljene su uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika od produženja QT intervala) Produžen QT interval na EKG zapisu (videti odeljke 4.4 i 4.9).
Vaskularni poremećaji**	<u>Primenjivo samo na i.v. oblike</u> Flebitis		Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja		Bronhospazam Alergijski pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja Povraćanje Nauzeja	Bol u abdomenu Dispepsija Flatulencija Konstipacija		Dijareja – hemoragijska, koja u veoma retkim slučajevima može da ukazuje na enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4) Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Povećane vrednosti enzima jetre (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	Povećana koncentracija bilirubina u krvi		Žutica i teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve akutne insuficijencije jetre sa smrtnim ishodom, uglavnom kod pacijenata sa teškim pridruženim bolestima (videti odeljak 4.4). Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva^b		Raš Pruritus Urtikarija Hiperhidroza	Reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) (videti odeljak	Toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnson sindrom Erythema multiforme Fotosenzitivna reakcija (videti odeljak 4.4) Leukocitoklastični

			4.4), fiksna erupcija izazvana lekom	vaskulitis Stomatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		Artralgija Mijalgija	Oštećenje tetiva (videti odeljke 4.3 i 4.4), uključujući tendinitis (npr. Ahilove tetive). Mišićna slabost može biti od posebnog značaja kod pacijenata sa miastenijom gravis (videti odeljak 4.4)	Rabdomioliza Ruptura tetive (npr. Ahilove tetive) (videti odeljke 4.3 i 4.4). Ruptura ligamenta Mišićna ruptura Artritis
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Povećana vrednost kreatinina u krvi	Akutna bubrežna insuficijencija (npr. usled intersticijalnog nefritisa)	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*	<u>Primenjivo samo na i.v. oblike</u> Reakcija na mestu infuzije (bol, crvenilo)	Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima i ekstremitetima)

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

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

* Vezano za primenu hinolona i fluorohinolona prijavljeni su vrlo retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onespobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava koja zahvataju različite klase organskih sistema organa i čula, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, čula ukusa i mirisa), u nekim slučajevima nezavisno od prethodno prisutnih faktora rizika (videti odeljak 4.4).

** Prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad sa rupturom kao komplikacijom (uključujući i fatalne slučajeve), kao i slučajevi insuficijencije/neadekvatnog zatvaranja bilo kog od srčanih zalistaka kod pacijenata koji su uzimali fluorohinolone (videti odeljak 4.4).

Druga neželjena dejstva koja su povezana sa primenom fluorohinolona su:

- 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 korist i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prema ispitivanjima toksičnosti na životinjama i kliničko farmakološkim ispitivanjima sa primenom suprat terapijskih doza, najvažniji znaci koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacinom su simptomi poremećaja centralnog nervnog sistema (npr. konfuzija, vrtoglavica, poremećaj svesti i konvulzivni napadi), produženje QT intervala i gastrointestinalni poremećaji (npr. mučnina i erozije sluznice).

U toku perioda postmarketinškog praćenja leka prijavljeni su simptomi poremećaja CNS-a, kao što su: konfuzija, konvulzije, halucinacije i tremor.

U slučaju predoziranja primenjuje se simptomatsko lečenje. Potrebno je uraditi EKG zbog mogućeg produženja QT intervala. Da bi se zaštitila sluznica želuca mogu se primeniti antacidi. Hemodijaliza, peritoneumska dijaliza i CAPD nisu efikasne u otklanjanju levofloksacina iz cirkulacije. Ne postoji specifičan antidot.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hinolonski antibakterijski lekovi, fluorohinoloni

ATC kod: J01MA12

Levofloksacin je sintetski antibiotik iz grupe fluorohinolona i predstavlja S (-) enantiomer racemski aktivne supstance ofloksacin.

Mehanizam dejstva

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

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

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

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 drugih fluorohinolona. Zbog mehanizma delovanja ne postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih grupa antibiotika.

Granične vrednosti MIC

Granične vrednosti MIC za levofloksacin koje preporučuje EUCAST i koje razdvajaju osetljive od osetljivih bakterija povećane izloženosti i osetljive povećane izloženosti od rezistentnih bakterija, prikazane su u tabeli za testiranje MIC (mg/L):

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

Uzročnik	Osetljiv	Rezistentan
Enterobacteriales	≤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>	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
<i>Koagulaza-negativne stafilokoke</i>		
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,001 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤0,001 mg/L	>2 mg/L

<i>H. influenzae</i> ³	≤0,06 mg/L	>0,06 mg/L
<i>M. catarrhalis</i>	≤0,125 mg/L	>0,125 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola i urinae</i> ²	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
PK-PD granične vrednosti (koje nisu vezane za vrstu)	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
¹ samo za nekomplikovane infekcije urinarnog trakta		
² osetljivost se može zaključiti iz osetljivosti na ciprofloksacin		

Prevalenca rezistencije za određene bakterije može da varira geografski i da se menja tokom vremena, te su zbog toga poželjni lokalni podaci o rezistenciji, naročito kada se radi o lečenju teških infekcija. Po potrebi, treba potražiti stručni savet ukoliko je lokalna rezistencija takva da je korist od primene leka za neke bakterijske sojeve dovedena u pitanje.

Bakterije koje su obično osetljive na levofloksacin
<i>Aerobne Gram-pozitivne bakterije</i>
<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>
<i>Aerobne Gram-negativne bakterije</i>
<i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i>
Anaerobne bakterije
<i>Peptostreptococcus</i>
Ostale
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

Bakterije kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<i>Aerobne Gram-pozitivne bakterije</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-rezistentni) [#] Koagulaza negativni <i>Staphylococcus spp</i>
<i>Aerobne Gram-negativne bakterije</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobne bakterije
<i>Bacteroides fragilis</i>

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

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oralno primenjen levofloksacin se brzo i skoro potpuno resorbuje. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za oko 1 - 2h. Apsolutna bioraspoloživost je 99 - 100%.

Prisustvo hrane u manjoj meri utiče na resorpciju levofloksacina.

Stanje ravnoteže se postiže unutar 48 h po primeni 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 telesne tečnosti

Pokazano je da levofloksacin prodire u bronhijalnu sluznicu, 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.

Biotransformacija

Levofloksacin se metaboliše u veoma maloj meri. Metaboliti levofloksacina su desmetil-levofloksacin i levofloksacin N-oksidi. Ovi metaboliti čine manje od 5% doze i izlučuju se urinom. Levofloksacin je stereohemijski stabilan i ne podleže hiralnoj inverziji.

Izlučivanje

Nakon oralne i intravenske primene, levofloksacin se relativno sporo izlučuje iz plazme ($t_{1/2}$: 6 – 8 h). Izlučivanje se odvija uglavnom putem bubrega (> 85% primenjene doze).

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

U farmakokinetici levofloksacina nema većih razlika nakon oralne i intravenske primene, što govori u prilog tome da su oralni i intravenski put primene zamenjivi.

Linearnost

Levofloksacin ima linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 50 do 1000 mg.

Posebne populacije

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom

Na farmakokinetiku levofloksacina utiče oštećenje bubrega. Sa smanjenjem bubrežne funkcije dolazi do smanjenja renalne eliminacije i klirensa, a samim tim i porasta poluvremena eliminacije, kao što je prikazano u tabeli:

Farmakokinetika kod bubrežne insuficijencije nakon pojedinačne doze od 500 mg

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

Starije osobe

Ne postoji značajna razlika u farmakokinetici levofloksacina kod mladih i starijih osoba, osim onih koje su uslovljene razlikom u klirensu kreatinina.

Polne razlike

Odvvojene analize za žene i muškarce 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 ispitivanja toksičnosti nakon primene pojedinačne doze, nakon ponovljene doze, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Levofloksacin nije delovao štetno na plodnost i reproduktivnu sposobnost kod pacova, a njegov jedini efekat na fetuse je odloženo sazrevanje, kao rezultat maternalne toksičnosti.

Levofloksacin u ispitivanjima nije indukovao gensku mutaciju u bakterijskim ćelijama i ćelijama sisara, ali je indukovao hromozomske aberacije *in vitro* u ćelijama pluća kineskog hrčka. Ovi efekti mogu biti posledica inhibicije topoizomeraze II. Testovi u *in vivo* uslovima (mikronukleus test, izmena sestrinskih hromatida, neplanirana sinteza DNA, testovi dominantnih letalnih mutacija) nisu pokazali genotoksični potencijal.

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

Kao i drugi fluorohinoloni, levofloksacin je pokazao efekte na hrskavicu (stvaranje „plikova“ i kavitacija) kod pacova i pasa. Ovi nalazi su bili izraženiji kod mladih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

- Celuloza, mikrokristalna
- Celuloza u prahu
- Skrob, preželatinizovan
- Skrob, kukuruzni
- Krospovidon
- Povidon K 25
- Natrijum-stearilfumarat

Omotač (Opadry II 31F32643):

- Laktoza, monohidrat

- Hipromeloza
- Titan-dioksid
- Makrogol 4000
- Gvožđe(III)-oksid, crveni
- Gvožđe(III)-oksid, crni
- Gvožđe(III)-oksid, žuti.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Forteca, 250 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Al) sa po 5 film tableta od 250 mg.

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

Forteca, 500 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Al) sa po 5 film tableta od 500 mg.

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb

Vršac

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

Forteca, 250 mg, film tablete, 2x5 film tableta: 515-01-04699-20-001

Forteca, 500 mg, film tablete, 2x5 film tableta: 515-01-04684-20-001

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

Forteca, 250 mg, film tablete, 2x5 film tableta: 12.11.2021.

Forteca, 500 mg, film tablete, 2x5 film tableta: 12.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2021.