

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fovelid 250 mg filmom obložene tablete

Fovelid 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fovelid 250 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin hemihidrata).

Fovelid 500 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin hemihidrata).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Fovelid 250 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,02 mg bojila Sunset Yellow Aluminium lake (E110).

Fovelid 500 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,038 mg bojila Sunset Yellow Aluminium lake (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Fovelid 250 mg filmom obložene tablete su ružičaste, duguljaste, bikonveksne tablete s urezom i dimenzija 13,7 mm x 6,7 mm te debljine 3,8 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Fovelid 500 mg filmom obložene tablete su narančaste, duguljaste, bikonveksne tablete s urezom i dimenzija 19,3 mm x 7,8 mm te debljine 5,0 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Fovelid je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- Akutni pijelonefritis i komplicirane infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4.)
- Kronični bakterijski prostatitis
- Inhalacijski antraks: postekspozicijska profilaksa i kurativno liječenje (vidjeti dio 4.4)

Kod infekcija navedenih niže u tekstu Fovelid se smije primijeniti samo ako se upotreba antimikrobnih lijekova koji se inače preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.

- Akutni bakterijski sinusitis
- Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis
- Izvanbolnički stečena pneumonija
- Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva
- Nekomplikirani cistitis (vidjeti dio 4.4)

Fovelid se smije primijeniti i za završetak tijeka terapije u bolesnika koji su pokazali oporavak tijekom početnog intravenskog liječenja levofloksacinom.

Potrebno je razmotriti i službene smjernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Fovelid tablete primjenjuju se jednom ili dva puta dnevno. Doziranje ovisi o vrsti i težini infekcije te osjetljivosti uzročnika za kojeg se pretpostavlja da je uzrokovao infekciju.

Fovelid tablete se također mogu primjenjivati za završetak tijeka terapije u bolesnika koji su pokazali oporavak tijekom početnog intravenskog liječenja levofloksacinom; s obzirom na bioekvivalentnost parenteralnih i peroralnih oblika, može se primjenjivati isto doziranje.

### Doziranje

Za Fovelid se mogu preporučiti sljedeće doze:

*Doziranje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 50 ml/min)*

| <b>Indikacija</b>                                                                           | <b>Dnevno doziranje<br/>(prema težini)</b> | <b>Trajanje<br/>liječenj</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| Akutni bakterijski sinusitis                                                                | 500 mg jednom dnevno                       | 10 – 14 dana                 |
| Akutne bakterijske egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis | 500 mg jednom dnevno                       | 7 – 10 dana                  |
| Izvanbolnički stečena pneumonija                                                            | 500 mg jednom ili dva puta dnevno          | 7 – 14 dana                  |
| Akutni pijelonefritis                                                                       | 500 mg jednom dnevno                       | 7 – 10 dana                  |
| Komplicirane infekcije mokraćnog sustava                                                    | 500 mg jednom dnevno dan                   | 7 – 14 dana                  |
| Nekomplicirani cistitis                                                                     | 250 mg jednom dnevno dan                   | 3 dana                       |
| Kronični bakterijski prostatitis                                                            | 500 mg jednom dnevno dan                   | 28 dana                      |
| Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva                                                   | 500 mg jednom ili dva puta dnevno          | 7 – 14 dana                  |
| Inhalacijski antraks                                                                        | 500 mg jednom dnevno dan                   | 8 tjedana                    |

### Posebne populacije

*Oštećena funkcija bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min)*

|                                                    | <b>Način</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<br>(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 Nakon hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonejske dijalize (CAPD; engl. *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*) nisu potrebne dodatne doze.

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu jer se u jetri ne metaboliziraju znatnije količine levofloksacina, a lijek se uglavnom izlučuje bubrežima.

### *Stariji bolesnici*

U starijih bolesnika, nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako na to ne upućuje uzimanje u obzir bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4 „Tendinitis i ruptura tetiva” i „Produljenje QT intervala”).

### *Pedijatrijska populacija*

Fovelid je kontraindiciran u djece i adolescenata u razvoju (vidjeti dio 4.3).

### Način primjene

Fovelid tablete moraju se progutati bez drobljenja i uz dovoljnu količinu tekućine. Mogu se podijeliti prema razdjelnoj crti da bi se prilagodilo dozu. Tablete se mogu uzimati uz obrok ili između obroka. Fovelid tablete se moraju uzimati barem dva sata prije ili nakon primjene soli željeza, soli cinka, antacida koji sadrže magnezij ili aluminij ili didanozina (*samo farmaceutski oblici didanozina s puferirajućom tvari koja sadrži aluminij ili magnezij*) te primjene sukralfata jer može doći do smanjenja apsorpcije (vidjeti dio 4.5).

## **4.3 Kontraindikacije**

Tablete levofloksacina se ne smiju primjenjivati:

- u bolesnika preosjetljivih na levofloksacin ili na bilo koji drugi kinolon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- u bolesnika s epilepsijom,
- u bolesnika koji u anamnezi imaju poremećaje tetiva povezane s primjenom fluorokinolona,
- u djece ili adolescenata u razvoju,
- u trudnoći,
- u dojilja.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Primjenu levofloksacina se mora izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave uz primjenu lijekova koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8).

Liječenje tih bolesnika levofloksacinom smije se započeti samo ako ne postoje druge mogućnosti liječenja te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3).

### *Rizik od rezistencije*

Vrlo je vjerojatno da meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA) posjeduje križnu rezistenciju na fluorokinolone, uključujući levofloksacin. Stoga se levofloksacin ne preporučuje za liječenje potvrđene ili suspektne MRSA infekcije, osim ako laboratorijski rezultati nisu potvrdili osjetljivost mikroorganizma na levofloksacin (a najčešće preporučeni antimikrobni lijekovi za liječenje MRSA infekcije smatraju se neodgovarajućim).

Levofloksacin se može primjenjivati za liječenje akutnog bakterijskog sinusitisa i akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa kada su ove infekcije dijagnosticirane na odgovarajući način.

Rezistencija na fluorokinolone bakterije *E. coli* – najčešćeg patogena uključenog u infekcije mokraćnog sustava – varira unutar Europske Unije. Liječnicima se savjetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije *E. coli* na fluorokinolone.

Inhalacijski antraks: Primjena lijeka u ljudi temelji se na *in vitro* dobivenim podacima o osjetljivosti bakterije *Bacillus anthracis* i podacima iz pokusa na životinjama zajedno s ograničenim podacima ispitivanja na ljudima. Liječnici koji ga liječe moraju se pozvati na dokumente nacionalnog i/ili međunarodnog konsenzusa koji se odnose na liječenje antraksa.

#### *Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne štetne reakcije na lijek*

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih štetnih reakcija na lijek koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihički i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim čimbenicima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave vezane uz primjenu levofloksacina, on se mora odmah prekinuti, a bolesnicima se mora savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

#### *Tendinitis i ruptura tetive*

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove tetive, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i samo nakon 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, bolesnika s presađenim solidnim organima, u bolesnika koji primaju dnevne doze od 1000 mg levofloksacina i onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se mora izbjegavati istodobna primjena kortikosteroida.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) mora se prekinuti liječenje levofloksacinom i moraju se razmotriti druge mogućnosti liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) se mora liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

#### *Mioklonus*

U bolesnika koji su primali levofloksacin zabilježeni su slučajevi mioklonusa (vidjeti dio 4.8). Rizik od mioklonusa povećan je u starijih bolesnika i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ako doza levofloksacina nije prilagođena prema klirensu kreatinina. Primjenu levofloksacina treba odmah prekinuti pri prvoj pojavi mioklonusa i započeti odgovarajuće liječenje.

#### *Bolest uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile**

Proljev, osobito ako je težak, dugotrajan i/ili krvav, tijekom ili nakon liječenja levofloksacinom (uključujući i nekoliko tjedana nakon liječenja), može biti simptom bolesti uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD; engl. *Clostridium Difficile-Associated Disease*). CDAD može varirati po težini od blage do po život opasne, od koje je najteži oblik pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika u kojih se razvije ozbiljan proljev tijekom ili nakon liječenja levofloksacinom. Ako se posumnja na CDAD ili se CDAD dijagnoza potvrdi, liječenje levofloksacinom se mora odmah prekinuti i bez odgode započeti odgovarajuće liječenje. U ovoj kliničkoj situaciji antiperistaltički lijekovi su kontraindicirani.

#### *Bolesnici skloni epileptičkim napadajima*

Kinoloni mogu smanjiti prag napadaja i potaknuti napadaje. Levofloksacin je kontraindiciran u bolesnika s epilepsijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3), a kao i kod primjene drugih kinolona, moraju se iznimno oprezno primjenjivati u bolesnika sklonih napadajima ili kod istodobnog liječenja djelatnim tvarima koje snižavaju prag cerebralnih napadaja kao npr. teofilin (vidjeti dio 4.5). U slučaju pojave konvulzivnih napadaja (vidjeti dio 4.8), liječenje levofloksacinom mora se prekinuti.

#### *Bolesnici s manjkom G-6-fosfat dehidrogenaze*

Bolesnici s latentnim ili postojećim manjkom aktivnosti enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze mogu biti skloni hemolitičkim reakcijama tijekom liječenja kinolonskim antibakterijskim lijekovima. Stoga, ako je potrebno primjenjivati levofloksacin u ovih bolesnika, mora ih se kontrolirati radi moguće pojave hemolize.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Budući da se levofloksacin izlučuje uglavnom bubrezima, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega mora se prilagoditi dozu levofloksacina (vidjeti dio 4. 2).

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Levofloksacin može uzrokovati ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potencijalno sa smrtnim ishodom (npr. angioedem pa sve do anafilaktičkog šoka), ponekad nakon početne doze (vidjeti dio 4.8). Bolesnici moraju odmah prekinuti liječenje i obratiti se svom liječniku ili liječniku hitne službe koji će poduzeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

#### *Teške kožne štetne reakcije*

Uz primjenu levofloksacina zabilježene su teške kožne štetne reakcije (SCARs; engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN; poznatu i kao Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). U trenutku propisivanja terapije, bolesnike se mora savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na ove reakcije, liječenje levofloksacinom se mora odmah prekinuti te se mora razmotriti zamjensko liječenje. Ako je bolesnik uz primjenu levofloksacina razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a, TEN-a, DRESS-a ili AGEP-a, u ovih bolesnika se ni u jednom trenutku ne smije ponovno započeti liječenje levofloksacinom.

#### *Disglikemija*

Kao i kod svih kinolona, zabilježeni su poremećaji glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju, javljajući se češće kod starijih osoba, obično u bolesnika s dijabetesom koji se istodobno liječe oralnim hipoglikemicima (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Zabilježeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom, preporučuje se pažljivo pratiti glukozu u krvi (vidjeti dio 4.8).

Liječenje Fovelid tabletama se mora odmah prekinuti ako bolesnik prijavi poremećaj glukoze u krvi te se mora razmotriti zamjenska antibakterijska terapija koja ne uključuje fluorokinolone.

#### *Prevenција fotosenzibilizacije*

Kod primjene levofloksacina zabilježena je fotosenzibilizacija (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima se preporučuje da se nepotrebno ne smiju izlagati jakom sunčevom svjetlu ili umjetnim UV zrakama (npr. lampe koje imitiraju sunčevu svjetlost, solarij) tijekom liječenja i 48 sati nakon prekida liječenja, kako bi se spriječila moguća fotosenzibilizacija.

#### *Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K*

Zbog mogućeg povećanja vrijednosti testova koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenja u bolesnika liječenih levofloksacinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarin), kod istodobne primjene ovih lijekova moraju se kontrolirati parametri koagulacije (vidjeti dio 4.5).

#### *Psihotične reakcije*

U bolesnika koji uzimaju kinolone, uključujući levofloksacin, zabilježene su psihotične reakcije. U vrlo rijetkim slučajevima one su napredovale do suicidalnih misli i samougrožavajućeg ponašanja – ponekad nakon samo jedne doze levofloksacina (vidjeti dio 4.8). Ako se u bolesnika pojave takve reakcije, kod prvih znakova ili simptoma tih reakcija primjenu levofloksacina se mora odmah prekinuti, a bolesnike se mora uputiti da se za savjet obrate svom liječniku. Mora se razmotriti zamjenska antibakterijska terapija koja ne uključuje fluorokinolone i poduzeti odgovarajuće mjere. Kod primjene levofloksacina u psihotičnih bolesnika ili bolesnika koji u anamnezi imaju duševnu bolest preporučuje se oprez.

### *Produljenje QT intervala*

Oprez je nužan kod primjene fluorokinolona, uključujući levofloksacin, u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika produljenja QT intervala kao što su primjerice:

- urođeni sindrom dugog QT intervala
- istodobna primjena lijekova za koje se zna da produljuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici).
- nekorrigirani poremećaj ravnoteže elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija)
- srčana bolest (kao npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija)

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju QT interval. Stoga se u ovoj populaciji tijekom primjene fluorokinolona, uključujući levofloksacin, mora postupati oprezno. (vidjeti dio 4.2 *Stariji bolesnici*, 4.5, 4.8, i 4.9).

### *Periferna neuropatija*

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, dizesteziju ili slabosti u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. Bolesnicima koji se liječe levofloksacinom mora se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, trnci, utnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja. (vidjeti dio 4.8).

### *Hepatobilijarni poremećaji*

Zabilježeni su slučajevi nekroze jetre do fatalnog zatajenja jetre kod primjene levofloksacina, prvenstveno u bolesnika s teškom osnovnom bolesti npr. sepsom (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima se mora savjetovati da prekinu liječenje i obrate se svom liječniku ako se razviju znakovi i simptomi bolesti jetre, kao što su anoreksija, žutica, tamni urin, pruritus (svrbež) ili osjetljivi abdomen.

### *Egzacerbacija miastenije gravis*

Fluorokinoloni, uključujući i levofloksacin, djeluju poput neuromuskularnih blokatora i mogu pogoršati slabost mišića u bolesnika s miastenijom gravis. Ozbiljne nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući smrtne ishode i potrebu za potpornom respiratornom terapijom, bile su povezane s primjenom fluorokinolona u bolesnika s miastenijom gravis. Levofloksacin se ne preporučuje u bolesnika s miastenijom gravis u anamnezi.

### *Poremećaji vida*

Ako vid oslabi ili se jave bilo kakvi učinci na očima, bolesnik bi se odmah morao savjetovati s oftalmologom (vidjeti dijelove 4. 7 i 4.8).

### *Superinfekcija*

Primjena levofloksacina, posebno ako je dugotrajna, može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Ako se tijekom terapije pojavi superinfekcija, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere.

### *Interferencija s laboratorijskim pretragama*

U bolesnika liječenih levofloksacinom, određivanje opijata u urinu može dati lažno pozitivne rezultate. Možda će biti potrebno potvrditi pozitivne rezultate specifičnijom metodom testiranja.

Levofloksacin može inhibirati rast bakterije *Mycobacterium tuberculosis* i tako dovesti do lažno negativnih rezultata bakteriološke dijagnoze tuberkuloze.

#### *Aneurizma aorte i disekcija aorte, i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska*

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.8).

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka u obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može biti povećan i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnicima se mora savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, nove pojave palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

#### *Akutni pankreatitis*

U bolesnika koji uzimaju levofloksacin može se uočiti akutni pankreatitis. Bolesnike treba upoznati s karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Bolesnici koji osjete mučninu, malaksalost, nelagodu u trbuhu, akutnu bol u trbuhu ili povraćaju trebaju imati hitnu liječničku procjenu. Ako se sumnja na akutni pankreatitis, treba prekinuti primjenu levofloksacina; ako se potvrdi, levofloksacin se ne smije ponovno započeti. Potreban je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

#### *Poremećaji krvi*

Tijekom liječenja levofloksacinom može se razviti zatajenje koštane srži, uključujući leukopeniju, neutropeniju, pancitopeniju, hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, aplastičnu anemiju ili agranulocitozu (vidjeti dio 4.8). Ako se sumnja na bilo koji od ovih poremećaja krvi, potrebno je pratiti krvnu sliku. U slučaju odstupanja u nalazima, treba razmotriti prekid liječenja levofloksacinom.

Fovelid sadrži bojilo Sunset Yellow koje može uzrokovati alergijske reakcije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Učinci drugih lijekova na Fovelid

*Soli željeza, soli cinka, antacidi koji sadrže magnezij ili aluminij, didanozin*

Apsorpcija levofloksacina je značajno smanjena pri istodobnoj primjeni tableta levofloksacina sa solima željeza ili antacidima koji sadrže magnezij ili aluminij, ili didanozinom (*samo farmaceutski oblici s puferirajućim tvarima koje sadrže aluminij ili magnezij*). Istodobna primjena fluorokinolona s multivitaminskim pripravcima koji sadrže cink smanjuje njihovu oralnu apsorpciju. Preporučuje se da se pripravci koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katione poput soli željeza, soli cinka ili antacida koji sadrže magnezij ili aluminij, ili didanozin (*samo farmaceutski oblici didanozina s puferirajućim tvarima koje sadrže aluminij ili magnezij*) ne smiju uzimati 2 sata prije ili nakon primjene tablete Fovelida (vidjeti dio 4.2). Kalcijeve soli imaju minimalan učinak na oralnu apsorpciju levofloksacina.

#### *Sukralfat*

Bioraspoloživost tableta levofloksacina značajno je smanjena pri istodobnoj primjeni sa sukralfatom. Ako bolesnik mora primiti sukralfat i lijek Fovelid, najbolje je da sukralfat primijeni 2 sata nakon primjene tablete Fovelida (vidjeti dio 4. 2).

#### *Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni protuupalni lijekovi*

U kliničkom ispitivanju nisu utvrđene farmakokinetičke interakcije levofloksacina i teofilina. Međutim, može doći do izrazitog snižavanja praga cerebralnih napadaja ako se kinoloni primjenjuju istodobno s teofilinom, nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili drugim lijekovima koji snižavaju prag napadaja. Koncentracije levofloksacina bile su za oko 13% više u prisutnosti fenbufena nego kada se levofloksacin primjenjivao sam.

#### *Probenecid i cimetidin*

Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan učinak na eliminaciju levofloksacina. Cimetidin smanjuje bubrežni klirens levofloksacina (za 24%), a probenecid za 34%. Razlog tome je što su oba lijeka u stanju blokirati renalnu tubularnu sekreciju levofloksacina. Međutim, pri dozama koje su testirane u ispitivanju, statistički značajne razlike u kinetici vjerojatno nemaju klinički značaj. Nužan je oprez kada se levofloksacin daje istodobno s lijekovima koji utječu na bubrežnu tubularnu sekreciju, kao što su probenecid i cimetidin, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

#### *Druge važne informacije*

Klinička farmakološka ispitivanja pokazala su da se farmakokinetika levofloksacina nije klinički značajno promijenila kada se levofloksacin primjenjivao zajedno sa sljedećim lijekovima: kalcijevim karbonatom, digoksinom, glibenklamidom, ranitidinom.

#### Učinci Fovelida na druge lijekove

##### *Ciklosporin*

Poluvijek ciklosporina povećan je za 33% pri istodobnoj primjeni s levofloksacinom.

##### *Antagonisti vitamina K*

U bolesnika liječenih levofloksacinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarinom) zabilježene su povećane vrijednosti testova koagulacije (PN/INR) i/ili krvarenja, koja mogu biti teška. Stoga, u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K se moraju pratiti testove koagulacije (vidjeti dio 4.4).

##### *Lijekovi koji dokazano produljuju QT interval*

Levofloksacin, kao i druge fluorokinolone, se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove koji dokazano produljuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepressivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti dio 4.4 Produljenje QT intervala).

#### *Druge važne informacije*

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, levofloksacin nije utjecao na farmakokinetiku teofilina (koji je probni supstrat za CYP1A2), što upućuje na to da levofloksacin nije inhibitor CYP1A2.

#### Drugi oblici interakcija

#### *Hrana*

Ne postoji klinički značajna interakcija s hranom. Stoga se Fovelid tablete mogu primjenjivati bez obzira na unos hrane.

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

#### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni levofloksacina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Međutim, u nedostatku podataka iz ispitivanja na ljudima te stoga što eksperimentalni podaci sugeriraju na rizik oštećenja zglobne hrskavice organizma u razvoju kod primjene fluorokinolona, levofloksacin se ne smije primjenjivati u trudnica (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

#### Dojenje

Fovelid je kontraindiciran u dojilja. Nema dovoljno podataka o izlučivanju levofloksacina u majčino mlijeko; međutim drugi fluorokinoloni se izlučuju u majčino mlijeko. U nedostatku podataka iz ispitivanja na ljudima i zbog toga što eksperimentalni podaci sugeriraju na rizik oštećenja zglobne hrskavice organizma u razvoju kod primjene fluorokinolona, levofloksacin se ne smije primjenjivati u dojilja (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

#### Plodnost

Levofloksacin nije uzrokovao oštećenje plodnosti ili reproduktivnosti u štakora.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Fovelid malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neke nuspojave (npr. omaglica/vrtoglavica, omamljenost, poremećaji vida) mogu oslabiti sposobnost koncentracije i reagiranja bolesnika, pa stoga mogu predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti osobito važne (npr. pri upravljanju vozilom ili radu sa strojevima).

### **4.8 Nuspojave**

Informacije navedene u daljnjem tekstu temelje se na podacima kliničkih ispitivanja u više od 8300 bolesnika te na velikom iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalosti su određene prema sljedećem dogovoru: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane padajućim redom prema ozbiljnosti.

Tablica nuspojava

| Klasifikacija organskih sustava   | Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) | Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )                                  | Rijetko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )                                                                                      | Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)                                                                             |
|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije           |                                    | Gljivične infekcije uključujući infekcije kandidom<br>Rezistencija patogena |                                                                                                                               |                                                                                                                                                            |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava |                                    | Leukopenija<br>Eozinofilija                                                 | Trombocitopenija<br>Neutropenija                                                                                              | Zatajenje koštane srži uključujući aplastičnu anemiju<br>Pancitopenija<br>Agranulocitoza<br>Hemolitička anemija                                            |
| Poremećaji imunološkog sustava    |                                    |                                                                             | Angioedem<br>Preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)                                                                                | Anafilaktički šok <sup>a</sup><br>Anafilaktoidni šok <sup>a</sup> (vidjeti dio 4.4)                                                                        |
| Poremećaji metabolizma i prehrane |                                    | Anoreksija                                                                  | Hipoglikemija osobito u bolesnika s dijabetesom<br>Hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)                                     | Hiperglikemija (vidjeti dio 4.4)                                                                                                                           |
| Endokrini poremećaji              |                                    |                                                                             | Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)                                                                |                                                                                                                                                            |
| Psijhijatrijski poremećaji*       | Nesanica                           | Anksioznost<br>Konfuzno stanje<br>Nervoza                                   | Psihotične reakcije (s npr. halucinacijama, paranojom)<br>Depresija<br>Agitacija<br>Abnormalni snovi<br>Noćne more<br>Delirij | Psihotični poremećaji sa samougrožavajućim ponašanjem uključujući suicidalne ideje ili pokušaje samoubojstva (vidjeti dio 4.4)<br>Manija<br>Napadaj panike |
| Poremećaji živčanog sustava*      | Glavobolja<br>Omaglica             | Somnolencija<br>Tremor<br>Disgeuzija                                        | Konvulzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)<br>Parestezija<br>Poremećaj pamćenja                                                  | Periferna senzorna neuropatija (vidjeti dio 4.4)<br>Periferna senzomotorna neuropatija (vidjeti dio 4.4)<br>Parosmija uključujući                          |

| Klasifikacija organskih sustava                 | Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                        | Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )                   | Rijetko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )                 | Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 |                                                           |                                                              |                                                          | anosmiju<br>Diskinezija<br>Ekstrapiramidni poremećaj<br>Ageuzija<br>Sinkopa<br>Benigna intrakranijalna hipertenzija<br>Mioklonus<br>Neuralgija                                                                                                                                    |
| Poremećaj oka*                                  |                                                           |                                                              | Poremećaji vida poput zamagljenog vida (vidjeti dio 4.4) | Prolazni gubitak vida (vidjeti dio 4.4), uveitis                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poremećaji uha i labirinta*                     |                                                           | Vertigo                                                      | Tinitus                                                  | Gubitak sluha<br>Oštećenje sluha                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Srčani poremećaji**                             |                                                           |                                                              | Tahikardija, palpitacije                                 | Ventrikularna tahikardija, koja može dovesti do srčanog aresta<br>Ventrikularna aritmija i torsade de pointes (zabilježena prvenstveno u bolesnika s čimbenicima rizika za produljenje QT intervala), produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9) |
| Vaskularni poremećaji**                         | <u>Primjenjivo samo za intravenski oblik:</u><br>Flebitis |                                                              | Hipotenzija                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja |                                                           | Dispneja                                                     |                                                          | Bronhospazam, alergijski pneumonitis                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gastrointestinalni poremećaji                   | Proljev<br>Povraćanje<br>Mučnina                          | Bol u abdomenu<br>Dispepsija<br>Flatulencija<br>Konstipacija |                                                          | Proljev – hemoragijski koji u vrlo rijetkim slučajevima može ukazivati na enterokolitis, uključujući                                                                                                                                                                              |

| Klasifikacija organskih sustava                       | Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                        | Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )         | Rijetko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )                                                                                                                                                           | Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                           |                                                    |                                                                                                                                                                                                    | pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)<br>Pankreatitis (vidjeti dio 4.4)                                                                                                                                                                                                         |
| Hepatobilijarni poremećaji                            | Jetreni enzimi Povećani (ALT/AST, alkalna fosfataza, GGT) | Povišena razina bilirubina                         |                                                                                                                                                                                                    | Žutica i teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve s akutnim, po život opasnim zatajenjem jetre, prvenstveno u bolesnika s teškim osnovnim bolestima (vidjeti dio 4.4)<br>Hepatitis                                                                                                |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva <sup>b</sup>        |                                                           | Egzantem<br>Pruritus<br>Urtikarija<br>Hiperhidroza | Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4), fiksna erupcija izazvana lijekom                                                                              | Toksična epidermalna nekroliza<br>Stevens-Johnsonov sindrom<br>Multiformni eritem<br>Reakcija fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4)<br>Leukocitoklastični vaskulitis<br>Stomatitis<br>Hiperpigmentacija kože<br>Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (vidjeti dio 4.4) |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva* |                                                           | Artralgija<br>Mialgija                             | Poremećaj tetiva (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) uključujući tendinitis (npr. Ahilove tetive)<br>Mišićna slabost što može biti od posebnog značaja u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti dio 4.4) | Rabdomioliza<br>Ruptura tetive (npr. Ahilove tetive) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)<br>Ruptura ligamenta<br>Ruptura mišića<br>Artritis                                                                                                                                                  |
| Poremećaji                                            |                                                           | Povišena razina                                    | Akutno zatajenje                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Klasifikacija organskih sustava                | Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                                                           | Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ) | Rijetko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )         | Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka) |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| bubrega i mokraćnog sustava                    |                                                                                              | kreatinina u krvi                          | bubrega (npr. uslijed intersticijskog nefritisa) |                                                                                |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* | <i>Primjenjivo samo za intravenski oblik:</i><br>Reakcije na mjestu primjene (bol, crvenilo) | Astenija                                   | Vrućica                                          | Bol (uključujući bolove u leđima, prsima i udovima)                            |

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

<sup>b</sup> Mukokutane reakcije mogu se ponekad pojaviti i nakon prve doze

Druge nuspojave povezane s primjenom fluorokinolona uključuju:

- napadaje porfirije u bolesnika koji boluju od porfirije.

\* Vezano na primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite skupine organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, rupturu tetive, artralgiu, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, napadaje panike, depresiju i suicidalne misli), narušeno pamćenje i koncentracija i oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

\*\* Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9 Predoziranje

Prema toksikološkim ispitivanjima na životinjama ili kliničko-farmakološkim ispitivanjima provedenim koristeći supratherapijske doze, najvažniji znakovi koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja Fovelid tabletama su simptomi središnjeg živčanog sustava (SŽS), kao što su konfuzija, omaglica, poremećaji svijesti i konvulzivni napadaji, produljenje QT intervala te također gastrointestinalne reakcije kao što su mučnina i erozije sluznice.

Učinci na SŽS-u uključujući stanje konfuzije, konvulzije, mioklonus, halucinacije i tremor uočeni su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

U slučaju predoziranja mora se primijeniti simptomatsko liječenje. Zbog mogućnosti produljenja QT intervala mora se provoditi praćenje EKG-om. Za zaštitu želučane sluznice mogu se koristiti antacidi. Hemodijaliza, uključujući peritonejsku dijalizu i kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu (CAPD), nije učinkovita u uklanjanju levofloksacina iz organizma. Nema specifičnog antidota.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kinolonski antibiotici, fluorokinoloni, ATK oznaka: J01MA12

Levofloksacin je sintetski antibiotik iz klase fluorokinolona i to S (-) enantiomer racemične djelatne tvari ofloksacina.

#### Mehanizam djelovanja

Kao fluorokinolonski antibiotik, levofloksacin djeluje na kompleks DNK-DNK giraze i na topoizomerazu IV.

#### Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Stupanj baktericidne aktivnosti levofloksacina ovisi o omjeru najveće koncentracije u serumu ( $C_{\max}$ ) ili površine ispod krivulje (AUC; engl. *Area Under the Curve*) i najmanje inhibitorne koncentracije (MIC; engl. *Minimal Inhibitory Concentration*).

#### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na levofloksacin stječe se postupnim mutacijama ciljnog mjesta u oba tipa topoizomeraze II, DNK giraze i topoizomeraze IV. Drugi mehanizmi rezistencije poput barijera za smanjenje propusnosti (često kod bakterije *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizama efluksa mogu utjecati na osjetljivost na levofloksacin.

Uočena je križna rezistencija između levofloksacina i drugih fluorokinolona. Zbog mehanizma djelovanja, u pravilu ne postoji križna rezistencija između levofloksacina i antibiotika drugih skupina.

#### Granične vrijednosti

U donjoj tablici navedene su granične vrijednosti za testiranje MIC-a (mg/l) za levofloksacin koje je preporučilo Europsko povjerenstvo za testiranje osjetljivosti bakterija (EUCAST; engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), razdvajajući osjetljive od osjetljivih uz povećanu izloženost te osjetljive uz povećanu izloženost od rezistentnih mikroorganizama.

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIC-a za levofloksacin (verzija 10.0, 1. 1. 2020.):

| Patogen                                                         | Osjetljivi        | Rezistentni    |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| Enterobakterije                                                 | $\leq 0,5$ mg/l   | $> 1$ mg/l     |
| <i>Pseudomonas spp.</i>                                         | $\leq 0,001$ mg/l | $> 1$ mg/l     |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                                       | $\leq 0,5$ mg/l   | $> 1$ mg/l     |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>Koagulaza negativni stafilocoki | $\leq 0,001$ mg/l | $> 2$ mg/l     |
| <i>Enterococcus spp.</i> <sup>1</sup>                           | $\leq 4$ mg/l     | $> 4$ mg/ml    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                 | $\leq 0,001$ mg/l | $> 2$ mg/l     |
| <i>Streptococcus</i> grupe A,B,C,G                              | $\leq 0,001$ mg/l | $> 2$ mg/l     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                   | $\leq 0,06$ mg/l  | $> 0,06$ mg/l  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                    | $\leq 0,125$ mg/l | $> 0,125$ mg/l |
| <i>Helicobacter pylori</i>                                      | $\leq 1$ mg/l     | $> 1$ mg/l     |
| <i>Aerococcus sanguinicola</i> i <i>urinae</i> <sup>2</sup>     | $\leq 2$ mg/l     | $> 2$ mg/l     |
| <i>Aeromonas spp.</i>                                           | $\leq 0,5$ mg/l   | $> 1$ mg       |
| PK-PD granične vrijednosti<br>(nevezane za bakterijsku vrstu)   | $\leq 0,5$ mg/l   | $> 1$ mg/l     |

1. Samo nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
2. Osjetljivost se može zaključiti na temelju osjetljivosti na ciprofloksacin

Prevalencija rezistencije može varirati zemljopisno i vremenski za odabrane vrste i poželjno je koristiti lokalne informacije o rezistenciji, osobito pri liječenju teških infekcija. Prema potrebi, kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka barem za neke infekcije upitna, mora se potražiti stručni savjet.

### **Uobičajeno osjetljive vrste**

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

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococcus*, skupina C i G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

#### **Aerobne Gram-negativne bakterije**

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

#### **Anaerobne bakterije**

*Peptostreptococcus*

#### **Ostale**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

### **Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem**

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

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin<sup>#</sup>  
Koagulaza negativni *Staphylococcus spp*

#### **Aerobne Gram-negativne bakterije**

*Acinetobacter baumannii*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

**Anaerobne bakterije**

*Bacteroides fragilis*

**Inherentno rezistentni sojevi**

**Aerobne Gram-pozitivne bakterije**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> Vrlo je vjerojatno da meticilin rezistentni *S. aureus* posjeduje križnu rezistenciju na fluorokinolone, uključujući levofloksacin.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Peroralno primijenjen levofloksacin apsorbira se brzo i gotovo u potpunosti s postizanjem vršne koncentracije u plazmi unutar 1 – 2 sata. Apsolutna bioraspoloživost je 99% – 100%.

Hrana ima mali učinak na apsorpciju levofloksacina.

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 48 sati u režimu doziranja 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

### Distribucija

Približno 30 – 40% levofloksacina veže se na proteine u serumu.

Srednja vrijednost volumena distribucije levofloksacina iznosi približno 100 l, nakon jednokratne i ponovljenih doza od 500 mg, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tjelesna tkiva.

### Prodiranje u tkiva i tjelesne tekućine

Pokazalo se da levofloksacin prodire u bronhalnu sluznicu, u tekućinu koja oblaže epitel, u alveolarne makrofage, plućno tkivo, kožu (tekućinu u mjehurima na koži), tkivo prostate i urin. Međutim, levofloksacin slabo prodire u cerebrospinalnu tekućinu.

### Biotransformacija

Levofloksacin se metabolizira u vrlo malom opsegu, a njegovi metaboliti su dezmetil-levofloksacin i levofloksacin-N-oksidi. Ovi metaboliti čine < 5% doze i izlučuju se urinom. Levofloksacin je stereokemijski stabilan i ne podliježe kiralnoj inverziji.

### Eliminacija

Nakon peroralne i intravenske primjene levofloksacina, relativno se sporo eliminira iz plazme ( $t_{1/2}$ : 6 – 8 sati). Izlučuje se prvenstveno putem bubrega (> 85% primijenjene doze).

Srednja vrijednost ukupnog prosječnog prividnog klirensa levofloksacina iz tijela nakon primjene jednokratne doze od 500 mg iznosila je 175 +/- 29,2 ml/min.

Nema velikih razlika u farmakokinetici levofloksacina nakon intravenske ili peroralne primjene, što upućuje da su peroralni i intravenski putevi primjene lijeka međusobno zamjenjivi.

### Linearnost

Levofloksacin u rasponu od 50 do 1000 mg prati linearnu farmakokinetiku.

### Posebne populacije

#### *Ispitanici s oštećenom funkcijom bubrega*

Oštećenje funkcije bubrega utječe na farmakokinetiku levofloksacina. Sa smanjenjem bubrežne funkcije smanjuju se bubrežna eliminacija i klirens, a poluvrijeme eliminacije se produljuje, kako je prikazano u donjoj tablici:

Farmakokinetika kod oštećene funkcije bubrega nakon jednokratne doze od 500 mg

|                           |      |         |         |
|---------------------------|------|---------|---------|
| Cl <sub>cr</sub> [ml/min] | < 20 | 20 – 49 | 50 – 80 |
| Cl <sub>R</sub> [ml/min]  | 13   | 26      | 57      |
| t <sub>1/2</sub> [h]      | 35   | 27      | 9       |

#### *Stariji ispitanici*

Nema značajnijih razlika u farmakokinetici levofloksacina u mlađih i starijih ispitanika, osim onih povezanih s razlikama u klirensu kreatinina.

#### *Spolne razlike*

Zasebne analize za muške i ženske ispitanike pokazale su male do zanemarive spolne razlike u farmakokinetici levofloksacina. Nema dokaza da su te razlike među spolovima klinički značajne.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci nisu pokazali posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponavljanih doza, kancerogenog potencijala i toksičnosti na reprodukciju i razvoj.

Levofloksacin nije uzrokovao oštećenje plodnosti ili reproduktivnosti u štakora, a jedini učinak na fetuse bilo je sporije sazrijevanje uzrokovano maternalnom toksičnošću.

Levofloksacin nije inducirao mutacije gena u bakterijskim stanicama ili stanicama sisavaca, ali je *in vitro* inducirao kromosomske aberacije u stanicama pluća kineskog hrčka (CHL; engl. *Chinese hamster lung cells*). Ovaj učinak se može pripisati inhibiciji topoizomeraze II. Testovi *in vivo* (mikronukleus, izmjena sestrinskih kromatida, neplanirana sinteza DNK, testovi dominantno letalnih gena) nisu pokazali genotoksični potencijal.

Ispitivanja na miševima pokazala su da levofloksacin ima fototoksičnu aktivnost samo pri vrlo visokim dozama. Levofloksacin nije pokazao nikakav genotoksični potencijal u analizi fotomutagenosti i smanjio je razvoj tumora u ispitivanju fotokancerogenosti.

Zajedno s ostalim fluorokinolonima, levofloksacin je pokazao učinke na hrskavici (stvaranje mjehura i šupljina) štakora i pasa. Ti su nalazi bili izraženiji u mladim životinjama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra tablete:*

Mikrokristalična celuloza

Hidroksiipropilceluloza

Krospovidon  
Magnezijev stearat

*Film ovojnica:*

Hipromeloza  
Bojilo Indigo Carmine Aluminium lake (E132)  
Bojilo Sunset Yellow Aluminium lake (E110)  
Željezov oksid, crveni (E172)  
Makrogol 4000  
Titanijev dioksid (E171)  
Željezov oksid, žuti (E172) (*samo za 500 mg*)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Fovelid 250 mg filmom obložene tablete  
Tablete su pakirane u prozirne PVC/PE/PVDC/aluminijske blistere u kartonskoj kutiji.  
Kartonska kutija sadrži 5, 7 ili 10 tableta i uputu o lijeku.

Fovelid 500 mg filmom obložene tablete  
Tablete su pakirane u prozirne PVC/PE/PVDC/aluminijske blistere u kartonskoj kutiji.  
Kartonska kutija sadrži 5, 7 ili 10 tableta i uputu o lijeku.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Razdjelna crta omogućuje prilagodbu doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija  
Tel.: + 386 1 300 42 90  
Fax: + 386 1 300 42 91  
email: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Fovelid 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-219972405  
Fovelid 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-542485437

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. srpnja 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18.prosinca 2024.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23. ožujka 2026.