

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Levalox 250 mg filmom obložene tablete

Levalox 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 250 mg levofloksacina u obliku levofloksacin hemihidrata.

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg levofloksacina u obliku levofloksacin hemihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	250 mg filmom obložene tablete	500 mg filmom obložene tablete
boja <i>sunset yellow FCF</i> (E110)	0,02 mg (mg/tableti)	0,038 mg (mg/tableti)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete od 250 mg su ružičaste, duguljaste, bikonveksne tablete s razdjelnom crtom, dimenzije 13,7 mm x 6,7 mm i debljine 3,8 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Filmom obložene tablete od 500 mg su narančaste, duguljaste, bikonveksne tablete s razdjelnom crtom, dimenzije 19,3 mm x 7,8 mm i debljine 5,0 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

- akutnog pijelonefritisa i komplicirane infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4)
- kroničnog bakterijskog prostatitisa
- inhalacijskog antraksa: postekspozicijska profilaksa i kurativno liječenje (vidjeti dio 4.4)

Kod infekcija navedenih niže u tekstu Levalox se smije primijeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se inače preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.

- akutni bakterijski sinusitis
- akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis
- izvanbolnički stečene pneumonije
- komplicirane infekcije kože i mekog tkiva
- nekompliciranog cistitisa (vidjeti dio 4.4)

Levalox se također može primjenjivati za dovršetak tijeka terapije u bolesnika koji su pokazali poboljšanje tijekom početnog liječenja intravenskim levofloksacinom.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibiotika.

<b>H A L M E D</b>
17 - 10 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

## 4.2 Doziranje i način primjene

Levalox 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.

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

### Doziranje

Za levofloksacin se mogu preporučiti sljedeće doze:

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

Indikacija	Dnevno doziranje (prema težini infekcije)	Trajanje liječenja (prema težini infekcije)
Akutni bakterijski sinusitis	500 mg jedanput na dan	10 - 14 dana
Akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bakterijski bronhitis	500 mg jedanput na dan	7 - 10 dana
Izvanbolnički stečena pneumonija	500 mg jedanput ili dvaput na dan	7 - 14 dana
Akutni pijelonefritis	500 mg jedanput na dan	7 - 10 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	500 mg jedanput na dan	7 - 14 dana
Nekomplicirani cistitis	250mg jedanput na dan	3 dana
Kronični bakterijski prostatitis	500 mg jedanput na dan	28 dana
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	500 mg jedanput ili dvaput na dan	7 - 14 dana
Inhalacijski antraks	500 mg jedanput na dan	8 tjedana

### Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min)

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

<sup>1</sup>Nakon hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonejske dijalize (engl. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) 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 bubrezima.

### Stariji bolesnici

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu, osim one vezane uz bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.4 „Tendinitis i ruptura tetiva“ i „Produljenje QT intervala“).

### Pedijatrijska populacija

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

### Način primjene

Levalox tablete moraju se progutati bez drobljenja i uz dovoljnu količinu tekućine. Mogu se podijeliti na razdjelnoj crti kako bi se podesila doza. Tablete se mogu uzimati tijekom obroka ili između obroka. Levalox tablete moraju se uzimati barem dva sata prije ili nakon primjene antacida koji sadrže soli željeza, cinka, magnezija ili aluminija ili didanozina (samo farmaceutski oblici didanozina s aluminijem ili magnezijem koji sadrže puferirajuće tvari), te primjene sukralfata, budući da može doći do smanjenja apsorpcije (vidjeti dio 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Levofloksacin tablete 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 dojlja.

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

Primjenu levofloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8). Liječenje tih bolesnika levofloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3).

Za meticilin rezistentni *S. aureus* vrlo je vjerojatno da posjeduje križnu rezistenciju na fluorokinolone, uključujući levofloksacin. Zbog toga se levofloksacin ne preporučuje za liječenje potvrđene ili suspektne MRSA infekcije, osim u slučajevima kada laboratorijski rezultati daju potvrdu osjetljivosti mikroorganizma na levofloksacin (a najčešće preporučeni antimikrobni lijekovi za liječenje MRSA infekcije se smatraju 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 u *E. coli* – najčešćeg patogena uključenog u infekcije mokraćnog sustava – varira unutar Europske Unije. Liječnicima se savjetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije kod *E. coli* na fluorokinolone.

Inhalacijski antraks: primjena lijeka u ljudi se temelji na *in vitro* podacima o osjetljivosti *Bacillus anthracis* i eksperimentalnim podacima na životinjama zajedno s ograničenim podacima ispitivanja na ljudima. Liječnici koji ga liječe moraju pogledati dokumente nacionalnog i/ili internacionalnog koncenzusa u vezi liječenja antraksa.

#### *Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave*

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski 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 primjenu levofloksacin treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

### *Tendinitis i ruptura tetive*

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, 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 funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima, u bolesnika koji primaju dnevne doze od 1000 mg levofloksacina i onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje levofloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba 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.

### *Aneurizma 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, bolesnike je potrebno 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.

### *Bolest uzrokovana s 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 s *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). Zato je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika u kojih se razvije ozbiljan proljev tijekom ili nakon liječenja levofloksacinom. Ukoliko se posumnja ili potvrdi CDAD, liječenje levofloksacinom treba odmah prekinuti i bez odgode započeti odgovarajuće liječenje. Antiperistaltici su kontraindicirani u ovoj kliničkoj situaciji.

### *Bolesnici skloni napadajima*

Kinoloni mogu smanjiti prag napadaja i potaknuti napadaje. Levofloksacin je kontraindiciran u bolesnika s anamnezom epilepsije (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

konvulzija (vidjeti dio 4.8), liječenje levofloksacinom mora se prekinuti.

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

Bolesnici s latentnim ili postojećim nedostatkom aktivnosti enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze mogu biti skloni hemolitičkim reakcijama kada se liječe kinolonima. Stoga, ako levofloksacin treba primjenjivati u ovih bolesnika, mora se nadzirati mogućnost pojave hemolize.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Budući da se levofloksacin izlučuje uglavnom preko bubrega, doza lijeka Levalox mora se prilagoditi u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (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 prve doze (vidjeti dio 4.8). Bolesnici odmah moraju prekinuti liječenje i obratiti se svom liječniku ili liječniku hitne službe koji će poduzeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

#### *Teške kožne nuspojave*

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN; poznatu i kao Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene levofloksacina (vidjeti dio 4.8). U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje levofloksacinom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje. Ako je na primjenu levofloksacina bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a, TEN-a ili DRESS-a, ni u jednom trenutku se u ovih bolesnika 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 u starijih osoba, obično u osoba s dijabetesom koji se istodobno liječe oralnim hipoglikemicima (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Zabilježeni su slučajevi hipoglikemične kome. U bolesnika s dijabetesom, preporučuje se pažljivo pratiti glukozu u krvi (vidjeti dio 4.8).

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

#### *Prevenција fotosenzibilizacije*

Zabilježena je fotosenzibilizacija kod primjene levofloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima se preporučuje da se nepotrebno ne izlažu jakom sunčevom svjetlu ili umjetnim UV-zrakama (npr. lampe koje emitiraju sunčane zrake, 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), moraju se kontrolirati vrijednosti koagulacije kod istodobne primjene ovih lijekova (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 autodestruktivnog 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 bolesnika se mora uputiti da se za savjet obrate svom liječniku. Mora se razmotriti zamjenska antibakterijska terapija koja ne uključuje fluorokinolone i poduzeti odgovarajuće mjere. Oprez se preporučuje ako se levofloksacin primjenjuje u psihotičnih bolesnika ili bolesnika koji u

povijesti bolesti imaju duševnu bolest.

#### *Produljenje QT intervala*

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

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

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

#### *Periferna neuropatija*

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju ili slabosti u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. Bolesnike 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, utrnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8).

#### *Hepatobilijarni poremećaji*

Zabilježeni su slučajevi nekroze jetre do po život opasnog zatajenja jetre kod primjene levofloksacina, prvenstveno u bolesnika s postojećom teškom bolesti npr. sepsom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba 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 ili osjetljivi abdomen.

#### *Pogoršanje miastenije gravis*

Fluorokinoloni, uključujući i levofloksacin, imaju aktivnost neuromuskularnog blokatora i mogu pogoršati slabost mišića u bolesnika s miastenijom gravis. Ozbiljne nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući smrtne ishode i potrebe za pomoć pri disanju bile su povezane s primjenom fluorokinolona u bolesnika s miastenijom gravis. Levofloksacin se ne preporučuje u bolesnika s poznatom anamnezom miastenije gravis.

#### *Poremećaji vida*

Ako vid počne slabiti ili se primijete bilo kakvi učinci na oči, bolesnik bi se odmah trebao savjetovati s oftalmologom (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

#### *Superinfekcija*

Primjena levofloksacina, posebno ako je dugotrajna, može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih mikroorganizama. Ako se tijekom terapije pojavi superinfekcija, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere.

#### *Interakcija s laboratorijskim testovima*

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

Levofloksacin može inhibirati rast *Mycobacterium tuberculosis* i stoga dati lažno-negativne rezultate kod bakteriološke dijagnoze tuberkuloze.

#### *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.

Ovaj lijek sadrži tvar za bojenje *sunset yellow FCF* (E110), koja može izazvati alergijske reakcije.

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

### Učinak drugih lijekova na levofloksacin

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

Apsorpcija levofloksacina znatno je smanjena pri istodobnoj primjeni soli željeza ili antacida koji sadrže magnezij ili aluminij, ili didanozina (samo farmaceutski oblici didanozina s puferirajućim tvarima koje sadrže aluminij ili magnezij) s tabletama levofloksacina. Istodobna primjena fluorokinolona s multivitaminima koji sadrže cink smanjuju njihovu oralnu apsorpciju. Preporučuje se da se pripravci koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katione poput soli željeza, soli cinka ili antacidi 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 levofloksacina (vidjeti dio 4.2). Kalcijeve soli imaju minimalan učinak na oralnu apsorpciju levofloksacina.

#### *Sukralfat*

Bioraspoloživost tableta levofloksacina znatno je smanjena pri istodobnoj primjeni sa sukralfatom. Ako bolesnik mora primati sukralfat i levofloksacin, najbolje je da primijeni sukralfat 2 sata nakon primjene tablete levofloksacina (vidjeti dio 4.2).

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

U kliničkom ispitivanju nisu nađene farmakokinetičke interakcije levofloksacina s teofilinom. Međutim, može doći do izrazitog sniženja praga cerebralnih napadaja kada se kinoloni daju 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 činjenica da su oba lijeka u stanju blokirati renalnu tubularnu sekreciju levofloksacina. Međutim, kod testiranih doza u ispitivanju, statistički značajne kinetičke razlike nisu bile klinički značajne.

Potreban je oprez kada se levofloksacin daje istodobno s lijekovima koji utječu na bubrežnu tubularnu sekreciju, kao što su probenecid i cimetidin, posebno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

#### *Druge važne informacije*

Klinička farmakološka ispitivanja pokazala su da se farmakokinetika levofloksacina nije klinički značajno mijenjala kada se levofloksacin primjenjivao zajedno sa sljedećim lijekovima: kalcijev karbonat, digoksin, glibenklamid, ranitidin.

### Učinak levofloksacina 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. varfarin) zabilježena su povećanja vrijednosti testova koagulacije (PN/INR) i/ili krvarenja, koja mogu biti teška. Stoga testove koagulacije treba nadzirati u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K (vidjeti dio 4.4).

### *Lijekovi koji dokazano produljuju QT interval*

Levofloksacin, kao i druge fluorokinolone, treba 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 farmakokinetičke interakcije, levofloksacin nije utjecao na farmakokinetiku teofilina (koji je probni supstrat za CYP1A2), što upućuje da levofloksacin nije inhibitor CYP1A2.

### Drugi oblici interakcija

#### *Hrana*

Ne postoji klinički značajna interakcija s hranom. Tablete levofloksacina mogu se stoga primjenjivati bez obzira na unos hrane.

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

### *Trudnoća*

Malo je podataka 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 ispitivanja u ljudi i zbog toga 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*

Levofloksacin je kontraindiciran u dojilja. Nema dovoljno podataka o izlučivanju levofloksacina u majčino mlijeko; međutim drugi fluorokinoloni izlučuju se majčinim mlijekom. U nedostatku podataka iz ispitivanja u ljudi 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**

Levofloksacin 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 reagiranje bolesnika, pa stoga mogu predstavljati opasnost u situacijama u kojima su te sposobnosti osobito važne (npr. pri upravljanju vozilom ili radu sa strojevima).

## **4.8 Nuspojave**

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

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )



- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		gljivične infekcije uključujući infekcije kandidom  rezistencija patogena		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija  eozinofilija	trombocitopenija  neutropenija	zatajenje koštane srži uključujući aplastičnu anemiju, pancitopeniju, agranulocitozu, hemolitičku anemiju
Poremećaji imunološkog sustava			angioedem  preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)	anafilaktički šok <sup>a</sup>  anafilaktoidni šok <sup>a</sup> (vidjeti dio 4.4)
Endokrini poremećaji			sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	hipoglikemija, osobito u bolesnika s dijabetesom, hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)	Hiperglikemija (vidjeti dio 4.4)
Psijhijatrijski poremećaji*	nesanica	anksioznost  stanje konfuzije  nervoza	psihotične reakcije (npr. halucinacije, paranoja)  depresija  agitacija  patološki snovi  noćne more  delirij	psihotični poremećaji sa autodestruktivnim ponašanjem, uključujući suicidalne ideje ili pokušaje samoubojstva, (vidjeti dio 4.4)  manija
Poremećaji živčanog sustava*	glavobolja  omaglica	somnolencija  tremor  disgeuzija	konvulzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)  parestezija  poremećaj pamćenja	periferna senzorna neuropatija (vidjeti dio 4.4)  periferna senzomotorna neuropatija (vidjeti dio 4.4)

	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
				parosmija uključujući anosmiju diskinezija ekstrapiramidalni poremećaj ageuzija sinkopa benigna intrakranijalna hipertenzija mioklonus
Poremećaji oka*			poremećaji vida poput zamagljenja vida (vidjeti dio 4.4)	prolazni gubitak vida (vidjeti dio 4.4), uveitis
Poremećaji uha i labirinta*		vrtoglavica	tinitus	gluhoća oštećenje sluha
Srčani poremećaji**			tahikardija palpitacije	ventrikularna tahikardija, koja može dovesti do srčanog aresta  ventrikularna aritmija i „torsade de pointes“ (zabilježena prvenstveno u bolesnika s čimbenicima rizika produljenja QT intervala), produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9)
Krvožilni poremećaji**	<u>primjenjivo samo za intravensku primjenu:</u>  flebitis		hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja		bronhospazam, alergijski pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	proljev povraćanje mučnina	abdominalna bol dispepsija vjetrovi konstipacija		Proljev - hemoragijski, koji u vrlo rijetkim slučajevima može upozoravati na enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4)  pankreatitis (vidjeti

	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
				dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti jetrenih enzima (npr. ALT/AST, alkalna fosfataza, GGT)	povišena razina bilirubina u krvi		žutica i teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve sa po život opasnim akutnim zatajenjem jetre, prvenstveno u bolesnika s postojećim teškim bolestima (vidjeti dio 4.4)  hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <sup>b</sup>		osip  svrbež  urtikarija  hiperhidroza	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (vidjeti dio 4.4)  fiksna erupcija izazvana lijekom	toksična epidermalna nekroliza  Stevens-Johnsonov sindrom  multiformni eritem  reakcija fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4)  leukocitoklastični vaskulitis  stomatitis  hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*		artralgija  mialgija	poremećaj tetiva (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) uključujući tendinitis (npr. Ahilova tetiva)  mišićna slabost, što može biti od posebnog značaja u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti dio 4.4)	rabdomioliza  ruptura tetive (npr. Ahilova tetiva) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)  ruptura ligamenata  ruptura mišića  artritis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povišena razina kreatinina u krvi	akutno zatajenje bubrega (npr. zbog intersticijskog nefritisa)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	primjenjivo samo za intravensku primjenu:  reakcije na mjestu primjene infuzije (bol, crvenilo)	astenija	pireksija	bol (uključujući bol u leđima, prsima i ekstremitetima)

<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

\* 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 klase organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja 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).

Druge nuspojave povezane s primjenom fluorokinolona uključuju:

- napadaje porfirije u bolesnika koji boluju od porfirije

#### 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

U skladu s toksikološkim ispitivanjima na životinjama ili kliničko-farmakološkim ispitivanjima provedenim sa suprat terapijskim dozama, najvažniji znakovi koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacin tabletama su simptomi središnjeg živčanog sustava (SŽS), kao što su konfuzija, omaglica, poremećaji svijesti i napadaji, produljenje QT intervala, te gastrointestinalne reakcije kao što su mučnina i erozije sluznice.

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

### Liječenje

U slučaju predoziranja mora se primijeniti simptomatsko liječenje. Zbog mogućnosti produljenja QT intervala mora se provesti praćenje EKG-om. Za zaštitu želučane sluznice mogu se koristiti antacidi. Hemodijaliza, uključujući peritonejsku dijalizu i kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu (CAPD), nisu učinkovite 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 baktericidnog djelovanja levofloksacina ovisi o omjeru maksimalne koncentracije u serumu (C<sub>max</sub>) ili površine ispod krivulje (AUC) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na levofloksacin stječe se postupnim procesom putem mutacija ciljnog mjesta u oba tipa topoizomeraze II, DNK giraze i topoizomeraze IV. Drugi mehanizmi rezistencije poput permeabilnih membrana (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksnih mehanizama 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 klasa.

### Granične vrijednosti

MIC granične vrijednosti za levofloksacin koje je preporučilo Europsko povjerenstvo za testiranje osjetljivosti bakterija (EUCAST), razdvajajući osjetljive organizme od osjetljivih organizama s povećanom izloženošću te osjetljive organizme s povećanom izloženošću od rezistentnih mikroorganizama navedene su u donjoj tablici za MIC testiranje (mg/l).

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

<b>Patogen</b>	<b>Osjetljivi</b>	<b>Rezistentni</b>
Enterobacteriaceae	≤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> Koagulaza negativni stafilokoki	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>1</sup>	≤4 mg/l	>4 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> i <i>urinae</i> <sup>2</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
PK-PD granične vrijednosti (nevezane za bakterijsku vrstu)	≤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 poželjne su lokalne informacije o rezistenciji, osobito pri liječenju teških infekcija. Prema potrebi, stručni se savjet mora potražiti kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka barem za neke vrste infekcija upitna.

### Uobičajeno osjetljive vrste

#### Aerobne Gram-pozitivne bakterije

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococci*, 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 uzrokovati probleme**

**Aerobne Gram-pozitivne bakterije**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* otporan na meticilin #  
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 rezistentne vrste**

**Aerobne Gram-pozitivne bakterije**

*Enterococcus faecium*

# *S. aureus* osjetljiv na meticilin ima veliku vjerojatnost korezistencije na fluorokinolone, uključujući i levofloksacin.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Levofloksacin primijenjen peroralno apsorbira se brzo i gotovo u potpunosti s postizanjem vršne koncentracije u plazmi unutar 1 - 2 sata. Apsolutna bioraspodjelivost je 99% -100%.

Hrana ima mali utjecaj na apsorpciju levofloksacina.

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

### Distribucija

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

Srednji volumen distribucije levofloksacina približno iznosi 100 l, nakon jednokratne i ponovljene doze od 500 mg, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tjelesna tkiva.

H A L M E D

17 - 10 - 2024

ODOBRENO



### Prodiranje u tkiva i tjelesne tekućine

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

### Biotransformacija

Levofloksacin se metabolizira u vrlo malom opsegu, a njegovi metaboliti su dezmetil-levofloksacin i levofloksacin-N-oksid. 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, eliminira se relativno sporo iz plazme ( $t_{1/2}$ : 6 – 8 sati). Izlučivanje je prvenstveno putem bubrega (>85% primijenjene doze).

Ukupni prosječni klirens levofloksacina iz tijela nakon primjene jednokratne doze od 500 mg iznosi 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 ima linearnu farmakokinetiku u rasponu od 50 do 1000 mg.

### Posebne populacije

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Na farmakokinetiku levofloksacina utječe oštećenje funkcije bubrega. Sa smanjenjem bubrežne funkcije smanjuje se bubrežna eliminacija i klirens, a poluvrijeme eliminacije se produljuje, što je prikazano u donjoj tablici:

Farmakokinetika kod oštećene funkcije bubrega nakon jednokratne 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

#### *Stariji bolesnici*

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

#### *Spolne razlike*

Zasebna analiza za bolesnike i bolesnice, 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 bio je kasnije sazrijevanje uzrokovano maternalnom toksičnošću.

Levofloksacin nije inducirao mutacije gena u bakterijskim stanicama ili stanicama sisavaca, ali je inducirao kromosomske aberacije u stanicama pluća kineskog hrčka (CHL) *in vitro*. Ovaj učinak se može pripisati inhibiciji topoizomerase II. Testovi *in vivo* (mikronukleus, izmjena sestrinskih kromatida, neplanirana sinteza DNK, dominantni letalni testovi) nisu pokazali nikakav genotoksični potencijal.

Ispitivanja u miševa pokazala su da levofloksacin ima fototoksično djelovanje 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 hrskavice (stvaranje mjehurića i šupljina) štakora i pasa. Ti su nalazi bili izraženiji u mladim životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza  
krospovidon, vrsta A  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

hipromeloza  
makrogol 4000  
boja *indigo carmine* (E132)  
boja *sunset yellow* FCF (E110)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
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**

Blister (PVC/PE/PVDC – Alu folija): 1, 5, 7, 10 ili 14 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

<b>H A L M E D</b>
17 - 10 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

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

Levalox 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-444751125

Levalox 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-095486340

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

26.02.2015./13.09.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17. listopada 2024.

<p><b>H A L M E D</b> 17 - 10 - 2024 <b>ODOBRENO</b></p>
--