

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Flexid 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg levofloksacina u obliku levofloksacin hemihidrata. Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadrži 26,54 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo narančaste/ružičaste, osmerokutne, bikonveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Flexid filmom obložene tablete indicirane su za liječenje sljedećih infekcija u odraslih (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.):

- akutni bakterijski sinusitis
- akutne egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća uključujući bronhitis
- nekomplicirani cistitis (vidjeti dio 4.4)
- izvanbolnički stečene pneumonije
- komplicirane infekcije kože i mekog tkiva.

Flexid filmom obložene tablete se za gore navedene infekcije smiju primijeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.

- akutni pijelonefritis i komplicirane infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4.)
- kronični bakterijski prostatitis
- inhalacijski antraks: postekspozicijska profilaksa i liječenje (vidjeti dio 4.4.)

Flexid filmom obložene tablete mogu se također primjenjivati u nastavku liječenja bolesnika koji su pokazali poboljšanje za vrijeme početnog liječenja intravenskim levofloksacinom.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Flexid filmom obložene tablete uzimaju se jedanput ili dvaput dnevno.

Doza ovisi o vrsti i težini infekcije, te o osjetljivosti pretpostavljenog uzročnog patogena. Flexid filmom obložene tablete mogu se također primjenjivati u nastavku liječenja bolesnika koji su pokazali poboljšanje za vrijeme početnog liječenja intravenskim levofloksacinom; s obzirom na bioekvivalenciju oralnog i parenteralnog oblika lijeka može se koristiti ista doza.

Doziranje

Preporučeno doziranje Flexid 500 mg filmom obloženih tableta:

Bolesnici s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >50 ml/min)

Indikacija	Dnevno doziranje (ovisno o težini infekcije)	Trajanje liječenja (ovisno o težini infekcije)
Akutni bakterijski sinusitis	500 mg, jedanput dnevno	10 – 14 dana
Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa	500 mg, jedanput dnevno	7 – 10 dana
Izvanbolnički stečene pneumonije	500 mg, jedanput ili dvaput dnevno	7 – 14 dana
Pijelonefritis	500 mg, jedanput dnevno	7 – 10 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	500 mg, jedanput dnevno	7 – 14 dana
Nekomplicirani cistitis	250 mg, jedanput dnevno	3 dana
Kronični bakterijski prostatitis	500 mg, jedanput dnevno	28 dana
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	500 mg, jedanput ili dvaput dnevno	7 – 14 dana
Inhalacijski antraks	500 mg, jedanput dnevno	8 tjedana

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤50 ml/min)

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

* Nakon hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonejske dijalize (KAPD) nisu potrebne dodatne doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije 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 ako se na temelju procjene funkcije bubrega zaključi da je prilagođavanje nužno (vidjeti dio 4.4 *Tendinitis i ruptura tetiva i Produljenje QT intervala*).

Pedijatrijska populacija

Kontraindicirana je primjena tableta Flexid u djece i adolescenata u razvoju (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Flexid filmom obložene tablete treba progutati bez drobljenja i s dovoljnom količinom tekućine. Da bi se prilagodilo doziranje, tablete se mogu podijeliti na razdjelnom urezu.

Tablete se mogu uzeti za vrijeme obroka ili između obroka.

Tablete Flexid treba uzeti najmanje dva sata prije ili nakon primjene soli željeza, soli cinka, antacida koji sadržavaju magnezij ili aluminij ili didanozina (primjenjivo za formulacije koje sadrže aluminij ili magnezij kao pufer) i sukralfata zbog mogućeg smanjenja apsorpcije (vidjeti 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Flexid filmom obložene tablete ne smiju uzimati:

- bolesnici preosjetljivi na levofloksacin ili na bilo koji drugi kinolon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnici koji boluju od epilepsije
- bolesnici koji u povijesti bolesti imaju poremećaje tetiva povezane s primjenom fluorokinolona
- djeca i adolescenti u razvoju
- trudnice
- dojilje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenu levofloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su imali ozbiljne nuspojave kad su uzimali 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).

Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA)

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 (i kad se najčešće preporučeni antimikrobni lijekovi za liječenje MRSA infekcije smatraju neodgovarajućim).

Levofloksacin se može primjenjivati u liječenju akutnog bakterijskog sinusitisa i akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa kada su ove infekcije odgovarajuće dijagnosticirane.

Rezistencija na fluorokinolone u *Escherichie coli*, najčešćeg uzročnika infekcija mokraćnog sustava, je različita unutar Europske Unije. Liječnicima se savjetuje da vode računa o lokalnoj prevalenciji rezistentnih sojeva *Escherichie coli* na fluorokinolone.

Inhalacijski antraks

Primjena u ljudi se temelji na *in vitro* podacima o osjetljivosti *Bacillus anthracis-a* i na podacima iz istraživanja na životinjama, zajedno s ograničenim podacima o humanoj primjeni. Tijekom liječenja liječnik treba uzeti u obzir nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o liječenju antraksa.

Tendinitis i ruptura tetiva

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 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.

Bolest povezana s bakterijom *Clostridium difficile*

Proljev, posebice 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* (engl. *Clostridium difficile-Associated Disease*, CDAD).

CDAD može varirati u težini od blagog do po život opasnog oblika - pseudomembranoznog kolitisa (vidjeti dio 4.8). Zato je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika koji razviju ozbiljan proljev tijekom ili nakon uporabe levofloksacina. Ukoliko se posumnja ili potvrdi CDAD, liječenje levofloksacinom se mora odmah prekinuti i treba poduzeti odgovarajuće terapijske mjere. U takvim kliničkim okolnostima kontraindicirani su lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Bolesnici skloni nпадajima

Kinoloni mogu smanjiti prag napadaja i potaknuti napadaje. Levofloksacin je kontraindiciran u bolesnika koji u anamnezi imaju epilepsiju (vidjeti dio 4.3), te kao i kod primjene drugih kinolona, potreban je krajnji oprez u bolesnika sklonih napadajima ili kod istodobne primjene s djelatnim tvarima koji snižavaju cerebralni prag za napadaje kao npr. teofilin (vidjeti dio 4.5). U slučaju pojave konvulzivnih napadaja (vidjeti dio 4.8), liječenje levofloksacinom se mora prekinuti.

Bolesnici s nedostatkom enzima 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, ukoliko se levofloksacin treba primijeniti u takvih bolesnika, potrebno ih je nadgledati zbog mogućeg nastanka hemolize.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Budući da se levofloksacin izlučuje uglavnom preko bubrega, doza Flexid tableta se mora prilagoditi u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Reakcije preosjetljivosti

Levofloksacin može uzrokovati ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potencijalno smrtonosne (npr. angioedem pa sve do anafilaktičkog šoka), ponekad već nakon prve doze (vidjeti dio 4.8). Primjena lijeka se mora odmah prekinuti, a bolesnika se treba savjetovati da se odmah javi svom liječniku ili u hitnu službu najbliže bolnice gdje će se poduzeti odgovarajuće mjere zbrinjavanja.

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, prijavljeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući oboje hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8), obično u bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljeni su slučajevi

hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.

Prevenција fotosenzibilizacije

Zabilježena je fotosenzibilizacija uz primjenu levofloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima se preporučuje da se nepotrebno ne izlažu jakom sunčevom svjetlu ili umjetnim UV-zrakama (npr. umjetni izvori svjetla, solariji) tijekom liječenja i 48 sati nakon prekida liječenja, kako bi se spriječila moguća fotosenzibilizacija.

Bolesnici koji uzimaju antagoniste vitamina K

Zbog mogućeg povećanja koagulacijskih vrijednosti (PT/INR) i/ili krvarenja u bolesnika liječenih levofloksacinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarin), treba kontrolirati koagulacijske vrijednosti pri istodobnoj primjeni (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 – katkada nakon samo jedne doze levofloksacina (vidjeti dio 4.8). Ako se u bolesnika pojave takve reakcije, primjena levofloksacina se mora prekinuti i treba poduzeti odgovarajuće mjere. Oprez se preporučuje ako se levofloksacin daje psihotičnim bolesnicima ili bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju duševnu bolest.

Produljenje QT intervala

Oprez je potreban kod primjene fluorokinolona, uključujući levofloksacina, u bolesnika s poznatim rizičnim čimbenicima za produljenje QT intervala kao što su na primjer:

- urođeni dugi QT sindrom
- istodobna primjena lijekova za koje se zna da produljuju QT interval, kao što su npr. antiaritmici IA i III skupine, triciklički antidepressivi, 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. Zbog toga je potreban oprez kod primjene fluorokinolona, uključujući levofloksacina, u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2 *Stariji bolesnici*, 4.5, 4.8, 4.9).

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 u obiteljskoj anamnezi ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka, 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:

- 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.

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 levofloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

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

Prijavljeni su slučajevi nekroze jetre, pa sve do po život opasnog zatajenja jetre kod bolesnika liječenih levofloksacinom, prvenstveno kod onih s postojećom teškom bolesti, npr. sepsom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da prekinu s liječenjem i kontaktiraju svog liječnika ukoliko se razviju znakovi i simptomi bolesti jetre, kao što su anoreksija, žutica, tamni urin, pruritus ili abdomen osjetljiv na dodir.

Pogoršanje mijastenije gravis

Fluorokinoloni, uključujući i levofloksacin, imaju aktivnost neuromuskularnog blokatora i mogu uzrokovati slabost mišića u bolesnika s mijastenijom gravis. Ozbiljne nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući gluhoću, te potrebe za pomoć pri disanju, bile su povezane s primjenom levofloksacina kod bolesnika s mijastenijom gravis. Levofloksacin se ne preporučuje u bolesnika s mijastenijom gravis u anamnezi.

Poremećaji vida

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

Superinfekcija

Primjena levofloksacina, posebice ako je dugotrajna, može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih mikroorganizama. Ako tijekom liječenja dođe do superinfekcije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Interakcija s laboratorijskim testovima

U bolesnika koji se liječe levofloksacinom, rezultati pretraga određivanja opijata u urinu mogu biti lažno pozitivni. Možda će biti potrebno potvrditi pozitivne rezultate pretraga primjenom specifičnijih metoda za detekciju opijata.

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

Laktoza

Flexid filmom obložene tablete sadržavaju laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima kao što su nepodnošenje galaktoze, nedostatak Lapp-laktaze ili malapsorpcija glukoze/galaktoze, ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na tablete Flexid

Soli željeza, soli cinka, antacidi koji sadržavaju magnezij ili aluminij, didanozin

Apsorpcija levofloksacina je znatno smanjena, ako se istodobno s tabletama Flexid uzimaju soli željeza, antacidi koji sadržavaju magnezij ili aluminij i didanozin (primjenjivo na formulacije didanozina koji sadrže aluminijev ili magnezijev pufer).

Kod istodobne primjene fluorokinola s multivitaminskim pripravcima koji sadrže cink, umanjena je njihova peroralna apsorpcija. Preporučuje se da se pripravci koji sadržavaju dvovalentne ili trovalentne katione, poput soli željeza, soli cinka, antacidi s magnezijem ili aluminijem ili didanozin ne uzimaju dva sata prije ili nakon uzimanja tableta Flexid (vidjeti dio 4.2). Kalcijeve soli imaju mali učinak na peroralnu apsorpciju levofloksacina.

Sukralfat

Bioraspoloživost tableta Flexid znatno je smanjena kada se primjenjuju istodobno sa sukralfatom. Ako bolesnik treba uzimati oba lijeka, najbolje je uzeti sukralfat dva sata nakon primjene levofloksacina (vidjeti dio 4.2).

Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni protuupalni lijekovi

U kliničkom ispitivanju nisu nađene farmakokinetičke interakcije levofloksacina s teofilinom. Ipak, može doći do izrazitog sniženja praga cerebralnih napadaja kada se kinoloni uzimaju istodobno s teofilinom, nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili drugim lijekovima koji snižavaju prag napadaja. U prisutnosti fenbufena, koncentracije levofloksacina bile su za oko 13 % više, nego kada se levofloksacin uzimao 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 oba lijeka blokiraju renalnu tubularnu sekreciju levofloksacina. Ipak, statistički značajne kinetičke razlike ispitivanih doza u ovoj studiji 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, posebice u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Druge važne informacije

Klinička farmakološka ispitivanja su pokazala da se farmakokinetika levofloksacina klinički značajno ne mijenja, kad se levofloksacin uzima zajedno s lijekovima kao što su: kalcijev karbonat, glibenklamid, ranitidin, digoksin.

Učinak tableta Flexid na druge lijekove

Ciklosporin

Poluvrijeme ciklosporina povećano je za 33 % pri istodobnoj primjeni s levofloksacinom.

Antagonisti vitamina K

U bolesnika koji su uzimali levofloksacin istodobno s antagonistima vitamina K (npr. varfarin), zabilježena su povećanja vrijednosti testova koagulacije (PV/INR) i/ili krvarenja, koja mogu biti

teška. Stoga, testove koagulacije treba pratiti u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K (vidjeti 4.4).

Lijekovi koji produljuju QT-interval

Levofloksacin, kao i druge fluorokinolone treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QT-interval, kao što su npr. antiaritmici IA i III skupine, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici (vidjeti 4.4).

Druge važne informacije

Farmakokinetička ispitivanja interakcija pokazala su da levofloksacin ne utječe na farmakokinetiku teofilina (probni supstrat za CYP1A2), ukazujući da levofloksacin nije CYP1A2 inhibitor.

Druge vrste interakcija

Hrana

Nema klinički značajnih interakcija s hranom. Tablete Flexid se, stoga, mogu uzimati neovisno o unosu hrane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Malo je dostupnih podataka o sigurnosti primjene levofloksacina tijekom trudnoće u žena. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ipak, zbog nedostatka podataka ispitivanja u ljudi i na temelju eksperimentalnih podataka o riziku oštećenja zglobne hrskavice organizama u razvoju uz primjenu fluorokinolona, levofloksacin se ne smije primjenjivati u trudnica (vidjeti dio 4.3 i 5.3)

Dojenje

Flexid je kontraindiciran u dojilja. Nema dovoljno podataka o izlučivanju levofloksacina u mlijeko dojilja; međutim, drugi fluorokinoloni se izlučuju u mlijeko. U nedostatku podataka ispitivanja u ljudi i na temelju eksperimentalnih podataka o riziku oštećenja zglobne hrskavice organizama u razvoju uz primjenu fluorokinolona, levofloksacin se ne smije primjenjivati u dojilja (vidjeti dio 4.3 i 5.3).

Plodnost

Levofloksacin nije djelovao štetno na plodnost i pokazatelje reprodukcije u štakora.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. omaglica/vrtoglavica, omamljenost, poremećaji vida) mogu poremetiti sposobnost koncentracije i reagiranja bolesnika, pa stoga mogu predstavljati opasnost u situacijama u kojima su te sposobnosti posebice važne (npr. upravljanje automobilom ili radom sa strojem).

4.8. Nuspojave

Sljedeće se informacije temelje na podacima kliničkih ispitivanja provedenih u više od 8300 bolesnika te na velikom postmarketinškom iskustvu.

Nuspojave su prikazane prema MedDRA organskim sustavima i navedene su u nastavku.

Učestalost navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalost nuspojava prikazana je u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
------------------------	--------------	--------------------	----------------	------------------

Infekcije i infestacije		gljivične infekcije, uključujući infekcije kandidom rezistencija patogena		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija eozinofilija	trombocitopenija neutropenija	pancitopenija agranulocitoza hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			angioedem preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)	anafilaktički šok ^a (vidjeti dio 4.4) anafilaktoidni šok (vidjeti dio 4.4)
Endokrini poremećaji			Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	hipoglikemija, posebice u dijabetičara (vidjeti dio 4.4)	hiperglikemija hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji*	Insomnija	anksioznost stanje konfuzije nervoza	psihotične reakcije (npr. halucinacije, paranoja) depresija agitacija patološki snovi noćne more	psihotični poremećaj sa samo – ozljeđujućim ponašanjem, uključujući suicidalne ideje/misli ili pokušaji samoubojstva, (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava*	glavobolja omaglica	somnolencija tremor disgeuzija	konvulzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) parastezija	periferna senzorna neuropatija (vidjeti dio 4.4) periferna senzornomotorna neuropatija (vidjeti dio 4.4) parosmija uključujući anosmiju diskinezija ekstrapirimalni poremećaji

				ageuzija sinkopa benigna intrakranijalna hipertenzija
Poremećaji oka*			poremećaji vida kao zamagljenje vida (vidjeti dio 4.4)	prolazni gubitak vida (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji uha i labirinta*		vertigo	tinitus	poremećaj sluha
Srčani kvožilni poremećaji*			tahikardija palpitacije	ventrikularna tahikardija, koja može dovesti do srčanog aresta ventrikularna aritmija i „torsade de pointes” (zabilježena pretežno u bolesnika s rizikom od produljenja QT intervala) produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9)
Krvožilni poremećaji*			hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja		bronhospazam alergijski pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	proljev povraćanje mučnina	abdominalna bol dispepsija flatulencija konstipacija		proljevi- krvavi, koji u vrlo rijetkim slučajevima mogu upozoravati na enterokolitis, uključujući pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4) pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišena razina bilirubina u krvi		žutica i teško oštećenje funkcije jetre, uključujući slučajeve akutnog zatajenja jetre,

	(npr. ALT/AST, alkalna fosfataza, GGT)			naročito u bolesnika s postojećom teškom bolešću (vidjeti dio 4.4.) hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva^b		osip pruritus 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 fotosenzitivna reakcija (vidjeti dio 4.4.) leukocitoklastični vaskulitis stomatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*		artralgija mialgija	poremećaji tetiva (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), uključujući tendinitis (npr. Ahilova tetiva) mišićna slabost, što može biti od posebnog značaja u bolesnika s mijastenijom 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*		astenija	pireksija	bol (uključujući bol u leđima, prsima i ekstremitetima)

*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, artralgija, 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).

^a anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije mogu se katkada pojaviti već nakon prve doze.

^b mukokutane reakcije mogu se ponekad javiti i nakon prve doze.

Druge nuspojave povezane s primjenom fluorokinolona uključuju:

- napadaji 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

U skladu s toksikološkim istraživanjima na životinjama ili kliničko-farmakološkim istraživanjima provedenim sa suprat terapijskim dozama, najvažniji znakovi koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacinom su simptomi središnjeg živčanog sustava, kao što su konfuzija, omaglica, poremećaji svijesti i konvulzije, produljenje QT intervala kao i gastrointestinalne reakcije poput mučnine i mukoznih erozija.

Simptomi središnjeg živčanog sustava zabilježeni tijekom postmarketinških ispitivanja uključuju stanje konfuzije, konvulzije, halucinacije i tremor.

U slučaju predoziranja treba primijeniti simptomatsko liječenje. Zbog mogućnosti produljenja QT intervala treba pratiti EKG. Antacidi se mogu primijeniti radi zaštite gastične mukoze.

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: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, fluorokinoloni

ATK oznaka: J01MA12

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

Mehanizam djelovanja

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

PK/PD omjer

Stupanj baktericidnog učinka levofloksacina ovisi o omjeru najveće koncentracije u serumu (C_{max}) ili površine ispod krivulje (AUC) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

Mehanizam rezistencije

Otpornost na levofloksacin može se razviti postepeno putem mutacija ciljnog mjesta u oba tipa II topizomeraza, DNK girazi i topoizomerazi IV. Drugi mehanizmi mogu uključivati barijere propusnosti (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) te mehanizmi efluksa koji mogu utjecati na osjetljivost na levofloksacin.

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

Granične koncentracije

EUCAST preporuča za minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za levofloksacin, za razdvajanje osjetljivih od umjereno osjetljivih te umjereno osjetljivih od rezistentnih mikroorganizama prikazan je u tablici za određivanje MIK-a (mg/L).

EUCAST kliničkih graničnih koncentracija MIK-a za levofloksacin (ver. 2.0, 2012-01-01)

Patogen	Osjetljivi	Rezistentni
Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
Granične vrijednosti nevezane za bakterijsku vrstu ⁴	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/L	>1 mg/L
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/L	>1 mg/L

¹Granične vrijednosti za levofloksacin se odnose na velike terapijske doze.

²Može se javiti manji stupanj rezistencije na fluorokinolone (ciprofloksacin MIK 0.12-0.5 mg/l), ali nije dokazano da je ta rezistencija od kliničke važnosti za infekcije dišnog sustava uzrokovane *Haemophilus influenzae**

³Sojevi s MIK vrijednostima iznad osjetljivih graničnih vrijednosti su vrlo rijetki ili još nisu prijavljeni. Identifikacija i osjetljivost antimikrobnih testova na svaki takav izolat se mora ponoviti, a ako se rezultat potvrdi, izolat mora biti poslan u referentni laboratorij. Sve dok postoji dokaz u pogledu kliničkog odgovora koji potvrđuje izolat s MIK-om iznad trenutne granične vrijednosti rezistencije, rezistencija treba biti prijavljena.

⁴Granične vrijednosti odnose se na peroralnu i dozu od 500 mg x 1 do 500 mg x 2 i intravensku dozu od 500 mg x 1 do 500 mg x 2

Prevalencija rezistencije može varirati zemljopisno i vremenski za odabrane vrste i poželjni su lokalni podaci o rezistenciji, osobito pri liječenju teških infekcija. Prema potrebi, stručni savjet treba tražiti tamo gdje je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka barem za neke vrste infekcija upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni, gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-osjetljiv) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Streptococci, skupine C i G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobni, gram-negativni mikroorganizmi
<i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Peptostreptococcus</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Vrste kod kojih bi stečena rezistencija na antibiotike mogla uzrokovati probleme
Aerobni, gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-rezistentan)* Koagulaza-negativna <i>Staphylococcus spp.</i>
Aerobni, gram-negativni mikroorganizmi
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragilis</i>
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
Aerobni, gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecium</i>

* meticilin-osjetljiv *Staphylococcus aureus* ima visoku vjerojatnost rezistencije na fluorokinolone, uključujući i levofloksacin.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Levofloksacin primijenjen peroralno, apsorbira se brzo i gotovo u potpunosti; vršna koncentracija u plazmi postiže se unutar 1 - 2 sata. Apsolutna bioraspodjelivost je približno 99% -100%.

Hrana ima mali utjecaj na apsorpciju levofloksacina.

Pri dozi od 500 mg i režimu doziranja jedanput ili dva puta na dan, stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar 48 sati.

Distribucija

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

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

Prodiranje u tkiva i tjelesne tekućine

Levofloksacin prodire u bronhalnu sluznicu, tekućinu koja oblaže epitel (ELF), alveolarne makrofage, plućno tkivo, kožu (unutar mjehura na koži), tkivo prostate i mokraću. Međutim, ima slab potencijal prodiranja u cerebrospinalnu tekućinu.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Srednji prividni ukupni klirens levofloksacina iz tijela nakon primjene pojedinačne doze od 500 mg iznosi 175 +/- 29.2 ml/min.

Nema bitnih razlika u farmakokinetici levofloksacina nakon intravenske ili peroralne primjene, što upućuje da su putovi primjene lijeka međusobno zamjenjivi.

Linearnost

Levofloksacin se pokorava linearnoj farmakokinetici u rasponu od 50 do 1000 mg.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Poremećaji funkcije bubrega utječu na farmakokinetiku levofloksacina. Sa smanjenjem bubrežne funkcije smanjuje se bubrežna eliminacija i klirens, a poluvrijeme eliminacije se produljuje, što je prikazano u tablici:

Farmakokinetika kod oštećenja funkcije bubrega nakon pojedinačne peroralne 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 kod mlađih i starijih osoba, osim onih povezanih s razlikama u klirensu kreatinina.

Spolne razlike

Podaci odvojenih analiza za muškarce i žene, 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 ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponavljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Levofloksacin nije izazvao oštećenje plodnosti ili reproduktivnosti u štakora, a jedini učinak na fetus bio je kasnije sazrijevanje uzrokovano toksičnošću u majke.

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 pripisuje inhibiciji topoizomeraze II. *In vivo* testovi (mikronukleus, izmjena sestrinskih kromatida,

neplanirana sinteza DNK, dominantni letalni test) nisu pokazali genotoksični potencijal levofloksacina.

Studije na miševima nakon oralne i intravenske primjene pokazala su da levofloksacin ima fototoksični učinak samo pri vrlo visokim dozama. Levofloksacin nije pokazao nikakav genotoksični potencijal u testovima fotomutagenosti, te je smanjio razvoj tumora u testovima fotokancerogenosti.

Zajedno s ostalim fluorokinolonima, levofloksacin je pokazao učinke na hrskavice (stvaranje vezikula i šupljina) štakora i pasa. Te su promjene bile izraženije na mladim životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza hidrat

povidon

natrijev škroboglikolat

talk

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

karmelozanatrij, umrežena

gliceroldibehenat.

Ovojnica

hipromeloza

hidroksiipropilceluloza

makrogol 6000

talk

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25° C u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 filmom obloženih tableta u (PVC/TE/PVDC/Al) blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

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

HR-H-101183485

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. svibnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07. lipnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.03.2021.