

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levofloxacin Viatris 500 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg levofloxacinu ve formě hemihydrátu levofloxacinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

500 mg: bílé až téměř bílé, bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky na jedné straně označeny „LVO“ půlící rýha „500“, na druhé straně „G“ půlící rýha „G“.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné poloviny.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Levofloxacin je indikován u dospělých k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4. a 5.1):

- Komunitní pneumonie
- Akutní pyelonefritida a komplikované infekce močových cest (viz bod 4.4.)
- Bakteriální prostatitida
- Inhalace anthraxu; profylaxe po expozici a kurativní léčba (viz bod 4.4.)

U níže uvedených infekcí má být přípravek Levofloxacin Viatris použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.

- Akutní bakteriální sinusitida
- Akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci včetně bronchitidy
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
- Nekomplikovaná cystitida (viz bod 4.4.)

Přípravek Levofloxacin Viatris ve formě tablet lze použít pro dokončení léčby pacientů, u nichž došlo ke zlepšení během úvodní léčby intravenózním levofloxacinem.

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Tablety přípravku Levofloxacin Viatris se podávají 1x nebo 2x denně. Dávkování závisí na typu a závažnosti infekce a na citlivosti předpokládaného kauzálního patogenu.

Přípravek Levofloxacin Viatris lze použít k dokončení léčby u pacientů, u nichž došlo ke zlepšení během úvodní léčby intravenózním levofloxacinem, vzhledem k bioekvivalenci parenterální a perorální formy, lze použít stejné dávkování.

### Dávkování

Pro přípravek Levofloxacin Viatris je doporučeno následující dávkování:

**Pacienti s normální funkcí ledvin** (clearance kreatininu > 50 ml/min)

Indikace	Denní dávkovací režim (podle závažnosti)	Trvání léčby (v závislosti na závažnosti)
Akutní bakteriální sinusitida	500 mg jednou denně	10-14 dní
Akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci včetně bronchitidy	500 mg jednou denně	7-10 dní
Komunitní pneumonie	500 mg jednou nebo dvakrát denně	7-14 dní
Akutní pyelonefritida	500 mg jednou denně	7-10 dní
Komplikované infekce močových cest	500 mg jednou denně	7-14 dní
Nekomplikovaná cystitida	250 mg jednou denně	3 dny
Bakteriální prostatitida	500 mg jednou denně	28 dní
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	500 mg jednou nebo dvakrát denně	7-14 dní
Inhalace antraxu	500 mg jednou denně	8 týdnů

### Zvláštní skupiny pacientů

**Porucha funkce ledvin** (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min)

	Dávkovací režim		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
<b>Clearance kreatininu</b>	První dávka 250 mg	První dávka 500 mg	První dávka 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>dále:</i> 125 mg/24 h	<i>dále:</i> 250 mg/24 h	<i>dále:</i> 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	<i>dále:</i> 125 mg/48 h	<i>dále:</i> 125 mg/24 h	<i>dále:</i> 125 mg/12 h
< 10 ml/min (včetně hemodialýzy a CAPD)*	<i>dále:</i> 125 mg/48 h	<i>dále:</i> 125 mg/24 h	<i>dále:</i> 125 mg/24 h

\* Po hemodialýze nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD) nejsou zapotřebí žádné dodatečné dávky.

### **Porucha funkce jater**

Úprava dávek není nutná, protože levofloxacin není metabolizován játry a je vylučován převážně ledvinami.

### ***Starší pacienti***

U starších pacientů není úprava dávkování nutná, je však třeba vzít v úvahu renální funkce (viz bod 4.4 Tendinitida a ruptura šlachy a prodloužení intervalu QT).

### ***Pediatrická populace***

Přípravek Levofloxacin Viatris je kontraindikovaný u dětí a rostoucích dospívajících (viz bod 4.3).

### **Způsob podání**

Perorální podání.

Tablety přípravku Levofloxacin Viatris se polykají bez kousání a s dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se mohou v případě potřeby úpravy dávky dělit podle půlící rýhy. Tablety se mohou užívat během jídla nebo mezi dvěma jídly. Tablety přípravku Levofloxacin Viatris je třeba užívat alespoň dvě hodiny před nebo po podání solí železa, solí zinku, antacid obsahujících magnesium nebo aluminium, nebo didanosinu (pouze didanosinové přípravky s hliníkem nebo hořčíkem obsahující pufry), a sukralfátu, protože může dojít ke snížení absorpce (viz bod 4.5).

## **4.3 Kontraindikace**

Tablety Levofloxacin Viatris se nesmějí používat:

- u pacientů přecitlivělých na léčivou látku, jiné chinolony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- u pacientů s epilepsií,
- u pacientů s anamnézou poškození šlach v souvislosti s podáváním fluorochinolonů,
- u dětí nebo rostoucích dospívajících
- během těhotenství,
- během kojení.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Levofloxacin se nemá používat u pacientů, u nichž se v minulosti při použití přípravků obsahujících chinolon nebo fluorochinolon vyskytly závažné nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Léčba levofloxacinem má být u těchto pacientů zahájena pouze tehdy, pokud neexistují žádné jiné možnosti léčby a po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

### **Riziko rezistence**

*S. aureus* rezistentní na methicilin (MRSA) velmi pravděpodobně vykazuje i rezistenci na fluorochinolony včetně levofloxacinu. Proto se doporučuje nepoužívat levofloxacin u infekcí MRSA nebo při podezření na MRSA, nejsou-li k dispozici laboratorní výsledky prokazující citlivost patogenního organismu na levofloxacin (a běžně doporučovaná antibiotika jsou pro léčbu MRSA infekcí považována za nevhodná).

Levofloxacin je možné použít k léčbě akutní bakteriální sinusitidy a akutní exacerbace chronické bronchitidy, pokud byly tyto infekce diagnosticky ověřeny.

Rezistence *E.coli* (nejčastější patogen podílející se na infekcích močových cest) vůči fluorochinolonům je v Evropské unii různá. Předepisujícím lékařům se doporučuje vzít v úvahu lokální prevalenci rezistence *E. coli* na fluorochinolony.

Inhalace anthraxu: při použití u lidí se vychází z údajů o citlivosti *Bacillus anthracis in vitro* a z experimentálních dat získaných na zvířecích modelech spolu s omezenými údaji o použití u lidí. Ošetřující lékař musí postupovat v souladu s národně a/nebo mezinárodně schválenými konsenzuálními dokumenty, které se týkají léčby onemocnění anthraxem.

### ***Aneuryzma a disekce aorty a regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní***

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty, zejména u starších pacientů, a aortální a mitrální regurgitace po užití fluorochinolonů.

U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

Proto mají být u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze nebo s kongenitálním onemocněním srdečních chlopní, u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty nebo onemocnění srdečních chlopní, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi jak k aneurysmatu a disekci aorty, tak k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. onemocnění pojivové tkáně, jako je Marfanův syndrom nebo Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behcetův syndrom, hypertenze, revmatoidní artritida) nebo dále k aneurysmatu a disekci aorty (např. cévních onemocnění, jako je Takayasuova arteritida nebo obrovskobuněčná arteritida, nebo zjištěná ateroskleróza nebo Sjögrenův syndrom) nebo dále k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. infekční endokarditida) fluorochinolony používány až po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a zvážení dalších možností léčby.

Riziko aneurysmatu a disekce aorty a její ruptury může být zvýšené také u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými kortikosteroidy.

V případě náhlé bolesti v oblasti břicha, hrudníku nebo zad se pacientům doporučuje, aby neprodleně vyhledali první pomoc.

Pacienty je třeba informovat, že v případě akutní dušnosti, nově vzniklých srdečních palpitací nebo zvětšení objemu břicha nebo rozvoje otoků dolních končetin mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

### ***Dlouhotrvající, zneschopňující a potenciálně ireverzibilní závažné nežádoucí účinky léčiva***

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly bez ohledu na jejich věk a preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácně případy dlouhotrvajících (měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících různé, někdy vícečetné tělesné systémy (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický a senzorický). Léčba levofloxacinem má být okamžitě ukončena při prvních známkách nebo příznacích jakéhokoli závažného nežádoucího účinku a pacienty je třeba informovat, že mají kontaktovat lékaře, který jim přípravek předepsal.

### ***Tendinitida a ruptura šlachy***

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony; jejich výskyt byl hlášen dokonce až několik měsíců po ukončení léčby. Riziko tendinitidy a ruptury šlachy se zvyšuje u starších pacientů, u

pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů po transplantaci solidních orgánů a u pacientů, kterým jsou podávány denní dávky 1000 mg levofloxacinu a u pacientů léčených současně kortikosteroidy. Z toho důvodu je třeba se souběžnému podávání kortikosteroidů vyhnout. Riziko tendinitidy je zvýšené také u pacientů po transplantaci, a pokud jsou těmto pacientům podávány fluorochinolony, je třeba opatrnosti. U starších pacientů má být dávka upravena podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). Pečlivé monitorování těchto pacientů je proto nezbytné, mají-li předepsán levofloxacin.

Při prvních známkách tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) je nutné léčbu levofloxacinem ukončit a zvážit jiné možnosti léčby. Postiženou končetinu (končetiny) je třeba náležitě ošetřit (např. imobilizací). Pokud se vyskytnou známky tendinopatie, kortikosteroidy se nemají používat.

### ***Onemocnění způsobená bakterií *Clostridium difficile****

Průjem, zejména těžký, přetrvávající a/nebo s příměsí krve, který se objeví v průběhu nebo po ukončení léčby levofloxacinem (včetně několika týdnů po léčbě), může být známkou onemocnění vyvolaného patogenem *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD může mít různou závažnost od mírné až po život ohrožující, jejíž nejzávažnější formou je pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.8). Proto je důležité tuto diagnózu zvážit u pacientů se závažným průjmem během léčby nebo po léčbě levofloxacinem. Je-li podezření na CDAD, nebo při potvrzené diagnóze CDAD, je nutno podávání levofloxacinu ihned ukončit a bez prodlení poskytnout pacientovi vhodnou léčbu. Přípravky inhibující peristaltiku jsou v tomto stavu kontraindikovány.

### ***Pacienti s predispozicí k záchvatům***

Chinolony mohou snižovat křečový práh a spouštět záchvaty. Levofloxacin je kontraindikován u pacientů s anamnézou epilepsie (viz bod 4.3) a stejně jako ostatní chinolony má být používán s mimořádnou opatrností u pacientů s predispozicí k záchvatům, nebo u pacientů současně léčených přípravky snižujícími práh mozkových záchvatů, jako je theofylin (viz bod 4.5). V případě konvulzivních záchvatů (viz bod 4.8) má být léčba levofloxacinem ukončena.

### ***Pacienti s deficiencí G-6-fosfát dehydrogenázy***

Pacienti s latentní nebo zjevnou poruchou glukóza-6-fosfát-dehydrogenázové aktivity mohou být náchylní k hemolytickým reakcím, jsou-li léčeni chinolonovými antibiotiky. Pokud je nutné u těchto pacientů levofloxacin použít, je třeba monitorovat možný výskyt hemolýzy.

### ***Pacienti s poruchou funkce ledvin***

Protože je levofloxacin vylučován převážně ledvinami, je třeba dávky přípravku Levofloxacin Viatrix u pacientů s poruchou funkce ledvin upravit (viz bod 4.2).

### ***Hypersenzitivní reakce***

Levofloxacin může zapříčinit závažné potenciálně fatální hypersenzitivní reakce (např. angioedém až anafylaktický šok), které se mohou ojediněle objevit i po první dávce (viz bod 4.8). Pacienti mají léčbu okamžitě ukončit a kontaktovat svého lékaře nebo pohotovost, kde bude neodkladně zahájena příslušná léčba.

### ***Závažné kožní nežádoucí účinky***

Při léčbě levofloxacinem byl hlášen výskyt závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN: známé též jako Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být až život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování tohoto léku mají být pacienti poučeni o

známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví příznaky naznačující možnost těchto reakcí, je nutné levofloxacin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání levofloxacinu rozvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN nebo DRESS, nesmí se u něho léčba levofloxacinem již nikdy znovu zahajovat.

### ***Dysglykemie***

Stejně jako u všech chinolonů byly hlášeny poruchy glykemie zahrnující hypoglykémii i hyperglykémii, objevující se častěji u starších pacientů, obvykle u pacientů s diabetem mellitem, kteří jsou souběžně léčeni perorálním hypoglykemikem (např. glibenklamidem) nebo inzulinem. Byly hlášeny případy hypoglykemického kómatu. U pacientů s diabetem mellitem se doporučuje pečlivé sledování glykémie (viz bod 4.8).

Pokud pacient zaznamená poruchu hladiny glukózy v krvi, měla by být léčba levofloxacinem okamžitě ukončena a měla by být zvážena alternativní antibakteriální léčba nefluorochinolonovým antibiotikem.

### ***Prevence fotosenzibilizace***

Při léčbě levofloxacinem byla hlášena fotosenzibilizace (viz bod 4.8). Pacientům se doporučuje nevystavovat se během léčby a dalších 48 hodin po léčbě intenzivnímu slunečnímu záření ani umělým UV paprskům (např. horské slunce, solárium), aby se předešlo fotosenzibilizaci.

### ***Pacienti, kteří jsou léčeni antagonisty vitamínu K***

Z důvodu možného zvýšení koagulačních testů (PT/INR) a/nebo krvácení u pacientů léčených levofloxacinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarin), mají být testy srážlivosti sledovány, pokud jsou tyto dva léky podávány současně (viz bod 4.5).

### ***Psychotické reakce***

U pacientů léčených chinolony včetně levofloxacinu se vyskytly psychotické reakce. Velmi vzácně tyto reakce vedly až k sebevražedným úmyslům a sebeohrožujícímu chování, které se v některých případech objevily již po jedné dávce levofloxacinu (viz bod 4.8). Pokud se tyto reakce objeví, má být podávání levofloxacinu ukončeno okamžitě při prvních známkách nebo příznacích těchto reakcí a pacientům by mělo být doporučeno, aby se poradili se svým lékařem. Má být zvážena alternativní antibakteriální léčba nefluorochinolonovým antibiotikem a t přijata příslušná opatření. Má-li být levofloxacin podáván psychotickým pacientům nebo pacientům s anamnézou psychiatrického onemocnění, doporučuje se zvýšená opatrnost.

### ***Prodloužení QT intervalu***

Při podávání fluorochinolonů včetně levofloxacinu má být věnována zvýšená pozornost pacientům se známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako je např.:

- vrozený syndrom prodlouženého QT
- současné užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika)
- nekorigovaná nerovnováha elektrolytů (např. hypokalemie, hypomagnesemie)
- srdeční onemocnění (např. srdeční selhání, infarkt myokardu, bradykardie)

Na působení léčivých přípravků prodlužujících QT interval mohou být citlivější starší pacienti a ženy. Proto je u těchto populací zapotřebí zvýšené opatrnosti při podávání fluorochinolonů včetně levofloxacinu (viz bod 4.2 Starší pacienti, a body 4.5, 4.8 a 4.9).

### ***Periferní neuropatie***

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony, byly hlášeny případy senzorické nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestezii, hypestezii, dysestezii nebo slabosti. Pacienti léčení levofloxacinem, mají být poučeni, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou symptomy neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, necitlivost nebo slabost, aby se tak předešlo vzniku potenciálně ireverzibilního stavu (viz bod 4.8).

### ***Poruchy jater a žlučových cest***

U levofloxacinu byly hlášeny případy nekrózy jater až život ohrožujícího selhání jater, a to především u pacientů se závažnými základními chorobami, jako je sepsa (viz bod 4.8). Pacienty je třeba upozornit, aby ukončili léčbu a kontaktovali svého lékaře, pokud zaznamenají známky a příznaky onemocnění jater, např. anorexii, žloutenku, tmavou moč, svědění nebo citlivost v oblasti břicha.

### ***Exacerbace myasthenia gravis***

Fluorochinolony včetně levofloxacinu působí jako neuromuskulární blokátory a mohou zhoršit svalovou slabost u pacientů s myasthenia gravis. Při použití fluorochinolonů u těchto pacientů byly po uvedení přípravku na trh zaznamenány závažné nežádoucí účinky zahrnující úmrtí a nutnost podpory dýchání. U pacientů se známou anamnézou myasthenia gravis se levofloxacin nedoporučuje.

### ***Poruchy zraku***

Pokud se objeví poruchy zraku nebo pacient zaznamená jakékoli účinky na zrak, je zapotřebí okamžitě konzultovat situaci se specializovaným očním lékařem (viz body 4.7 a 4.8).

### ***Superinfekce***

Podávání levofloxacinu, především dlouhodobé, může vést k přerůstání organismů necitlivých na levofloxacin. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout příslušná opatření.

### ***Ovlivnění výsledků laboratorních testů***

Při stanovení opiátů v moči se u pacientů léčených levofloxacinem mohou vyskytnout falešně pozitivní výsledky. Pozitivní screening na opiáty má být ověřen specifitější metodou.

Protože levofloxacin může inhibovat růst *Mycobacterium tuberculosis*, mohou se při bakteriologické diagnostice tuberkulózy objevit falešně negativní výsledky.

### ***Akutní pankreatitida***

U pacientů užívajících levofloxacin může být pozorována akutní pankreatitida. Pacienti mají být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Pacienti, u kterých se objeví nevolnost, malátnost, břišní diskomfort, akutní bolest břicha nebo zvracení mají být okamžitě vyšetřeni lékařem. Pokud se vyskytne podezření na akutní pankreatitidu, léčba levofloxacinem má být ukončena; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba nemá být znovu zahájena. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.8).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### **Účinky jiných léčivých přípravků na levofloxacin**

*Soli železa, antacida s obsahem hořčíku nebo hliníku, didanosin*

Absorpce levofloxacinu je významně omezena při současném podávání solí železa nebo antacid s obsahem hořčíku nebo hliníku nebo didanosinu (*pouze didanosinové přípravky s hliníkem nebo hořčíkem obsahující pufr*) spolu s přípravkem Levofloxacin Viatrix. Současné podávání fluorochinolonů s multivitaminy obsahujícími zinek pravděpodobně snižuje jejich absorpci po perorálním podání. Doporučuje se, aby se přípravky obsahující dvoumocné nebo trojmocné kationty, jako např. soli železa, soli zinku nebo antacida obsahující hořčík nebo hliník nebo didanosin (*pouze didanosinové přípravky s hliníkem nebo hořčíkem obsahující pufr*), neužívaly 2 hodiny před a 2 hodiny po podání levofloxacinu (viz bod 4.2). Soli vápníku mají na absorpci perorálně podaného levofloxacinu minimální vliv.

#### *Sukralfát*

Při současném podání sukralfátu spolu s tabletami levofloxacinu se významně snižuje biologická dostupnost levofloxacinu. Má-li pacient užívat levofloxacin i sukralfát, nejlepší je podávat sukralfát 2 hodiny po podání tablet levofloxacinu (viz bod 4.2).

#### *Theofylin, fenbufen nebo podobná nesteroidní antiflogistika*

V klinické studii nebyly nalezeny žádné farmakokinetické interakce levofloxacinu s theofylinem. Může však dojít k výraznému snížení prahu mozkových záchvatů, jsou-li chinolony podávány současně s theofylinem, nesteroidními antiflogistiky nebo jinými přípravky, které práh záchvatů snižují.

Koncentrace levofloxacinu byly asi o 13% vyšší v přítomnosti fenbufenu, než při podávání levofloxacinu samotného.

#### *Probenecid a cimetidin*

Probenecid a cimetidin měly statisticky významný účinek na eliminaci levofloxacinu. Renální clearance levofloxacinu byla snížena cimetidinem (24%) a probenecidem (34%). To je způsobeno tím, že obě léčivé látky mají schopnost blokovat tubulární renální sekreci levofloxacinu. Při dávkách zkušenských ve studiích však není pravděpodobné, že statisticky významné kinetické odchylky budou klinicky významné.

Opatrnosti je třeba při současném podávání levofloxacinu s látkami, které ovlivňují tubulární renální sekreci, např. probenecid a cimetidin, zejména u pacientů s porušenou funkcí ledvin.

#### *Další relevantní informace*

Klinické farmakologické studie ukázaly, že farmakokinetika levofloxacinu nebyla z pohledu klinického významu nikterak ovlivněna při současném podávání levofloxacinu s následujícími látkami: uhličitanem vápenatým, dígoxinem, glibenklamidem, ranitidinem.

#### Účinky levofloxacinu na jiné léčivé přípravky

##### *Cyklosporin*

Biologický poločas cyklosporinu byl při současném podání s levofloxacinem zvýšen o 33%.

##### *Antagonisté vitamínu K*

Zvýšení koagulačních testů (PT/INR) a/nebo krvácení, které může být závažné, byly hlášeny u pacientů léčených levofloxacinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarin). Koagulační testy mají být proto sledovány u pacientů léčených antagonisty vitamínu K (viz bod 4.4).

##### ***Léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval***



Levofloxacin, stejně jako ostatní fluorochinolony, má být užíván s opatrností u pacientů léčených přípravky o kterých je známo, že prodlužují interval QT (například antiarytmika třídy IA a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika) (viz bod 4.4 Prodloužení QT intervalu).

#### ***Další relevantní informace***

Ve farmakokinetické interakční studii levofloxacin neovlivňoval farmakokinetiku theofylinu (který je substrátem CYP1A2), což značí, že levofloxacin není inhibítoem CYP1A2.

#### **Jiné formy interakce**

##### ***Strava***

Nejsou popsány žádné klinicky relevantní interakce levofloxacinu s jídlem. Tablety přípravku Levofloxacin Viatris lze tedy podávat nezávisle na jídle.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### ***Těhotenství***

Jsou k dispozici pouze omezené údaje ohledně použití levofloxacinu u těhotných žen. Z hlediska reprodukční toxicity studie na zvířatech neodhalily přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Z důvodu chybějících údajů u člověka a kvůli experimentálně zjištěnému riziku poškození zatížených chrupavek v rostoucím organismu v důsledku užívání fluorochinolonů nesmí být levofloxacin podáván těhotným ženám (viz body 4.3 a 5.3).

#### ***Kojení***

U kojících žen je přípravek Levofloxacin Viatris kontraindikován. Nejsou k dispozici dostatečné informace o vylučování levofloxacinu do mateřského mléka u lidí, ostatní fluorochinolony se však do mléka vylučují. Z důvodu chybějících údajů u člověka a kvůli experimentálně zjištěnému riziku poškození zatížených chrupavek v rostoucím organismu v důsledku užívání fluorochinolonů nesmí být levofloxacin podáván kojícím ženám (viz body 4.3 a 4.5).

#### ***Fertilita***

U potkanů nedošlo k žádným poruchám fertility ani reprodukční výkonnosti v důsledku podávání levofloxacinu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Levofloxacin Viatris má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Některé z nežádoucích účinků přípravku (např. závratě, ospalost, poruchy zraku) mohou nepříznivě ovlivnit pacientovu pozornost a schopnost rychle reagovat, a proto mohou představovat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. řízení motorového vozidla nebo obsluha strojů).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Základem níže uvedených informací jsou výsledky z klinických studií zahrnujících více než 8300 pacientů a rozsáhlé zkušenosti získané po uvedení léčivé látky na trh.

Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze zjistit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka nežádoucích účinků

<b>Systém orgánových tříd</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10000</math> až <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze zjistit)</b>
<b>Infekce a infestace</b>		Mykotické infekce včetně kandidózy Rezistence patogenu		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Leukopenie Eozinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Pancytopenie Agranulocytóza Hemolytické anémie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Angioedém Hypersenzitivita (viz bod 4.4)	Anafylaktický šok <sup>a</sup> Anafylaktoidní šok <sup>a</sup> (viz bod 4.4)
<b>Endokrinní poruchy</b>			Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Anorexie	Hypoglykemie především u diabetiků Hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)	Hyperglykemie (viz bod 4.4)
<b>Psychiatrické poruchy*</b>	Insomnie	Úzkost Stav zmatenosti Nervozita	Psychotické reakce (např. s halucinacemi, paranoiou) Deprese Agitovanost Abnormální sny Noční můry Delirium	Psychotické poruchy se sebeohrožujícím chováním včetně sebevražedných myšlenek nebo pokusu o sebevraždu (viz bod 4.4)

<b>Poruchy nervového systému*</b>	Bolest hlavy Závratě	Somnolence Třes Dysgeusie	Křeče (viz bod 4.3 a 4.4) Parestézie Poruchy paměti	Periferní senzoričká neuropatie (viz bod 4.4) Periferní senzoričko motorická neuropatie (viz bod 4.4) Parosmie včetně anosmie Dyskineze Extrapyramidové poruchy Ageusie Synkopa Benigní intrakraniální hypertenze
<b>Poruchy oka*</b>			Poruchy zraku, jako je neostře vidění (viz bod 4.4)	Přechodná ztráta zraku (viz bod 4.4), uveitida
<b>Poruchy ucha a labyrintu*</b>		Vertigo	Tinitus	Ztráta sluchu Poruchy sluchu
<b>Srdeční poruchy**</b>			Tachykardie Palpitace	Ventrikulární tachykardie, která může vést k srdeční zástavě Ventrikulární arytmie a torsade de pointes (hlášeno zejména u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT), prodloužení QT na elektrokardiogramu (viz bod 4.4 a 4.9)
<b>Cévní poruchy**</b>			Hypotenze	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Dyspnoe		Bronchospasmus Alergická pneumonitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem Zvracení Nauzea	Bolest břicha Dyspepsie Flatulence Zácpa		Průjem – hemoragický, který může velmi vzácně indikovat enterokolitidu včetně pseudomembranózní kolitidy (viz bod 4.4) Pankreatitida (viz bod 4.4)

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšení jaterních enzymů (ALT/AST, alkalické fosfatázy, GGT)	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi		Žloutenka a závažné poškození jater včetně fatálních případů akutního selhání jater především u pacientů se závažným základním onemocněním (viz bod 4.4) Hepatitis
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně<sup>b</sup></b>		Vyrážka Pruritus Kopřivka Hyperhidróza	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4), fixní lékový exantém	Toxická epidermální nekrolýza Stevens-Johnsonův syndrom Erythema multiforme Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4) Leukocytoklastická vaskulitida Stomatitida
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně<sup>*</sup></b>		Artralgie Myalgie	Onemocnění šlach (viz bod 4.3 a 4.4) včetně tendinitidy (např. Achillovy šlachy) Svalová slabost, která může být obzvláště významná u pacientů s myastenia gravis (viz bod 4.4)	Rhabdomyolýza Ruptura šlachy (např. Achillovy) (viz body 4.3 a 4.4) Ruptura vazy Ruptura svalu Artritida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Akutní selhání ledvin (např. z důvodu intersticiální nefritidy)	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace<sup>*</sup></b>		Astenie	Pyrexie	Bolest (včetně bolesti zad, hrudi a končetin)

<sup>a</sup> Anafylaktické a anafylaktoidní reakce se v některých případech mohou objevit již po podání první dávky.

<sup>b</sup> Mukokutánní reakce se mohou v některých případech objevit již po podání první dávky.

\* V souvislosti s podáváním chinolonů a fluorochinolonů byly v některých případech bez ohledu na preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy dlouhotrvajících (až měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících

několik, někdy vícečetných tříd orgánových systémů a smyslů (včetně účinků, jako jsou tendinitida, ruptura šlachy, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestezií, deprese, únava, poruchy paměti, poruchy spánku a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu (viz bod 4.4).

\*\* U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/ nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky spojené s podáváním fluorochinolonů jsou:

- ataky porfyrie u pacientů s porfyrií.

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Podle toxikologických studií provedených na zvířatech nebo klinických farmakologických studií prováděných se supraterapeutickými dávkami jsou nejdůležitějšími známkami, které lze očekávat v případě akutního předávkování tabletami přípravku Levofloxacin Viatris, symptomy CNS jako jsou zmatenost, závratě, poruchy vědomí, záchvaty křečí, prodloužení intervalu QT a gastrointestinální reakce, jako je nauzea a slizniční eroze.

Účinky na centrální nervovou soustavu včetně stavu zmatenosti, křečí, halucinací a třesu byly pozorovány po uvedení léčivé látky na trh.

V případě předávkování je vhodné zahájit symptomatickou léčbu. Vzhledem k možnosti prodloužení intervalu QT má být zajištěno monitorování EKG. K ochraně žaludeční sliznice je možné podávat antacida. Hemodialýza, včetně peritoneální a CAPD, není k odstranění levofloxacinu z těla účinná. Neexistuje žádné specifické antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: chinolonová antibakteriální léčiva, fluorochinolony, ATC kód: J01MA12

Levofloxacin je syntetické antibakteriální agens ze třídy fluorochinolonů. Levofloxacin je S (-) enantiomer racemické léčivé látky ofloxacinu.

#### Mechanismus účinku

Jako fluorochinolonové antibakteriální agens působí levofloxacin na komplex „DNA-DNA-gyráza“ a na topoizomerázu IV.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Stupeň antibakteriální aktivity levofloxacinu závisí na podílu maximální koncentrace v séru ( $C_{max}$ ) nebo plochy pod křivkou plazmatických hodnot (AUC) a minimální inhibiční koncentrace (MIC).

#### Mechanismus rezistence

Rezistence na levofloxacin se vyvíjí pomalu postupným procesem spojeným s mutací cílového místa v obou topoizomerázách typu II, v DNA gyráze a topoizomeráze IV. Jiný mechanismus rezistence jako je propustnost bariér (známé u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxní mechanismy mohou také ovlivnit citlivost na levofloxacin.

Zkřížená rezistence je pozorována i mezi levofloxacinem a ostatními fluorochinolony. Vzhledem k mechanismu účinku nedochází ke zkřížené rezistenci s antibiotiky ostatních tříd.

#### Hraniční hodnoty

V tabulce níže jsou uvedeny tzv. MIC breakpointy (hraniční hodnoty pro minimální inhibiční koncentrace) doporučené EUCAST pro levofloxacin. Jsou rozlišeny citlivé mikroorganismy od citlivých mikroorganismů se zvýšenou expozicí a citlivé mikroorganismy se zvýšenou expozicí od rezistentních mikroorganismů (MIC, mg/l):

#### ***Klinické MIC hraniční hodnoty (breakpoints) pro levofloxacin doporučené EUCAST (verze 10.0; 1.1.2020)***

<b>Patogen</b>	<b>Citlivý</b>	<b>Rezistentní</b>
Enterobacterales	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Koaguláza-negativní stafylokoky</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptokoky skupin A,B,C a 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 a urinae</i> <sup>2</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
PK-PD Hraniční hodnoty (druhově nespecifické)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
1: Pouze nekomplikované infekce močových cest 2: Citlivost lze odvodit z citlivosti na ciprofloxacin		

Prevalence rezistence se může u některých kmenů lišit v čase a v závislosti na geografickém území, takže je vhodné získat místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je to nutné, doporučuje se obrátit se na odborníka v případech, kdy je lokální výskyt rezistentních kmenů takový, že je účinnost přípravku u některých typů infekcí sporná.

#### **Běžně citlivé mikroorganismy**

##### **Aerobní gram-pozitivní bakterie**

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* citlivý na meticilin

*Staphylococcus saprophyticus*

Streptokoky C a G

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

##### **Aerobní gram-negativní bakterie**

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus para-influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

##### **Anaerobní bakterie**

*Peptostreptococcus*

##### **Jiné**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

#### **Mikroorganismy s potenciálně problematickou citlivostí**

##### **Aerobní grampozitivní bakterie**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* rezistentní na meticilin<sup>#</sup>

Koaguláza negativní *Staphylococcus* spp

##### **Aerobní gramnegativní bakterie**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

**Anaerobní bakterie**

*Bacteroides fragilis*

**Inherentně rezistentní kmeny**

**Aerobní grampozitivní bakterie**

*Enterococcus faecium*

#Meticilin-rezistentní *S. aureus* je velmi pravděpodobně rezistentní i na fluorochinolony včetně levofloxacinu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Levofloxacin podávaný perorálně je rychle a téměř zcela absorbován a dosahuje maximální plazmatické koncentrace během 1-2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 99-100%.

Strava má jen malý účinek na absorpci levofloxacinu.

Koncentrace v ustáleném stavu je dosaženo během 48 hodin po podání dávky 500 mg jednou nebo dvakrát denně.

### Distribuce

Přibližně 30-40% levofloxacinu se váže na bílkoviny v séru.

Průměrný distribuční objem levofloxacinu je přibližně 100 l po jednorázové i opakované dávce 500 mg, což naznačuje širokou distribuci do tělních tkání.

### Průnik do tkání a tělních tekutin

Bylo prokázáno, že levofloxacin proniká do sliznice bronchů, tekutiny epitelální výstelky, alveolárních makrofágů, plicní tkáně, kůže (tekutina v puchýřích), tkáně prostaty a do moči. Penetrace levofloxacinu do mozkomíšního moku je však nepatrná.

### Biotransformace

Levofloxacin je metabolizován ve velmi malé míře na desmethyl-levofloxacin a levofloxacin N-oxid. Tyto metabolity tvoří méně než 5 % dávky a jsou vylučovány močí. Levofloxacin je stereochemicky stabilní a nepodléhá chirální inverzi.

### Eliminace

Po perorálním a intravenózním podání je levofloxacin z plazmy eliminován relativně pomalu ( $t_{1/2}$  = 6-8 hod). Vylučování probíhá primárně renální cestou (> 85 % podané dávky). Průměrná zjevná celková clearance levofloxacinu po jednorázovém podání dávky 500 mg byla 175 +/-29,2 ml/min.



Ve farmakokinetice levofloxacinu nejsou žádné velké rozdíly při podání intravenózním a perorálním. Z toho vyplývá, že intravenózní cesta podání a perorální podávání jsou vzájemně zaměnitelné.

#### Linearita

V rozmezí 50 až 1000 mg vykazuje levofloxacin lineární farmakokinetiku.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika levofloxacinu je ovlivněna renální poruchou. Se zhoršenou renální funkcí jsou zhoršeny renální eliminace a clearance a eliminační poločas se zvyšuje tak, jak ukazuje následující tabulka:

Farmakokinetika u poruchy funkce ledvin po jednorázovém podání dávky 500 mg p.o.:

$Cl_{CR}$ (ml/min)	<20	20-49	50-80
$Cl_R$ (ml/min)	13	26	57
$t_{1/2}$ (h)	35	27	9

##### *Starší pacienti*

Nejsou významné rozdíly ve farmakokinetice levofloxacinu mezi mladými a staršími subjekty s výjimkou těch, které souvisí s rozdíly v clearance kreatininu.

#### Farmakokinetika v závislosti na pohlaví

Samostatné analýzy mužských a ženských subjektů ukázaly malé až okrajové pohlavní odlišnosti ve farmakokinetice levofloxacinu. Není důkaz, že by tyto odlišnosti byly klinicky významné.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání, karcinogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U laboratorních potkanů neměl levofloxacin žádný účinek na fertilitu ani reprodukční zdatnost a jediným účinkem na fetus bylo opoždění zrání v důsledku maternální toxicity.

Levofloxacin nevyvolal žádné genové mutace bakteriálních buněk ani buněk savců. Způsobil však chromozomální aberace u plicních buněk čínských křečků *in vitro*. Tyto účinky lze považovat za následek inhibice topoizomerázy II. *In vivo* testy (mikronukleový test, výměna sesterských chromatid, neplánovaná syntéza DNA, dominantní letální testy) neprokázaly žádný genotoxický potenciál. Studie na myších prokázaly, že levofloxacin má fototoxický účinek pouze při velmi vysokých dávkách. V testu fotomutagenity levofloxacin neprokázal žádný genotoxický potenciál a v testu fotokarcinogenity redukoval nádorové bujení.

Stejně jako ostatní fluoroquinolony má i levofloxacin účinek na chrupavky (tvorba dutin a puchýřků) u laboratorních potkanů a psů. Tyto nálezy byly více výrazné u mladých zvířat.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

**Jádro tablety:**

mikrokrytalická celulóza (Avicel pH 101 a pH 112 (E460))  
krospovidon (E1202)  
hyprolóza (E463)  
magnesium-stearát (E470b)

**Potahová vrstva tablety:**

hyprolóza (E463)  
makrogol 400  
makrogol 3350  
oxid titaničitý (E171)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistry

1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 16, 50, a 200 potahovaných tablet v balení

HDPE lahvičky s PP uzávěrem

50 a 500 potahovaných tablet v lahvičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Půlící rýha umožňuje úpravu dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
Dublin, Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

42/518/09-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. 7. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 9. 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 6. 2024