

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levofloxacin Kern Pharma 500 mg potahované tablety EFG

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.

Potahované tablety jsou růžové, podlouhlé, bikonvexní, rýhované a na jedné straně mají vyražena písmena L a V, po jednom na každé straně dělicí rýhy. Tabletu lze dělit na 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):

- akutní pyelonefritida a komplikované infekce močových cest (viz bod 4.4),
- chronická bakteriální prostatitida,
- inhalační antrax: profylaxe po expozici a kurativní léčba (viz bod 4.4).

U níže uvedených infekcí má být levofloxacin použit pouze tehdy, pokud není považováno za vhodné použití jiných antibakteriálních látek běžně doporučovaných pro léčbu těchto infekcí:

- akutní bakteriální sinusitida,
- akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (včetně bronchitidy),
- komunitní pneumonie,
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání,
- nekomplikovaná cystitida (viz bod 4.4).

Levofloxacin může být také použit k dokončení léčby u pacientů, u kterých došlo ke zlepšení během úvodní léčby intravenózním levofloxacinem.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se správného používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tablety levofloxacinu se podávají jednou nebo dvakrát denně. Dávka závisí na typu a závažnosti infekce a na citlivosti pravděpodobného původce.

Levofloxacin lze také 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 stejnou dávku.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Dávkování

Doporučené dávky levofloxacinu jsou následující:

Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >50 ml/min):

Indikace	Denní dávkovací režim (v závislosti na závažnosti)	Délka léčby (v závislosti na závažnosti)
Akutní bakteriální sinusitida	500 mg jednou denně	10–14 dní
Akutní exacerbace chronické obstrukční nemoci (včetně bronchitidy)	500 mg jednou denně	7–10 dní
Komunitní pneumonie	500 mg jednou nebo dvakrát denně	7–14 dní
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
Chronická bakteriální prostatitida	500 mg jednou denně	28 dní
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	500 mg jednou nebo dvakrát denně	7–14 dní
Inhalační antrax	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
Clearance kreatininu	Počáteční dávka: 250 mg	Počáteční dávka: 500 mg	Počáteční dávka: 500 mg
50–20 ml/min	Poté: 125 mg/24 h	Poté: 250 mg/24 h	Poté: 250 mg/12 h
19–10 ml/min	Poté: 125 mg/48 h	Poté: 125 mg/24 h	Poté: 125 mg/12 h
<10 ml/min (včetně hemodialýzy a CAPD) ¹	Poté: 125 mg/48 h	Poté: 125 mg/24 h	Poté: 125 mg/24 h

¹ Po hemodialýze nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD) nejsou nutné žádné další dávky.

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná, protože levofloxacin se v játrech nemetabolizuje ve významném množství a je vylučován především ledvinami.

Starší populace

Úprava dávky u starších pacientů není nutná, pokud ji nevyžaduje funkce ledvin (viz bod 4.4 "Tendinitida a ruptura šlach" a "Proloužení intervalu QT").

Pediatrická populace

Levofloxacin je kontraindikován u dětí a dospívajících ve fázi růstu (viz bod 4.3.).

Způsob podání

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Tablety levofloxacinu se polykají celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tabletu lze rozdělit pro úpravu dávky podél půlící rýhy. Lze je užívat během jídla nebo mezi jídly. Tablety levofloxacinu je třeba užít nejméně dvě hodiny před podáním nebo po podání solí železa, solí zinku, antacid obsahujících hořčík nebo hliník nebo didanosinu (*pouze didanosinové přípravky s hliníkem nebo hořčíkem obsahující pufrovací látky*) a po podání sukralfátu, protože může dojít ke snížení jejich absorpce (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Tablety levofloxacinu se nesmějí používat:

- u pacientů s přecitlivělostí na levofloxacin nebo jiné chinolony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- u pacientů s epilepsií,
- u pacientů s anamnézou onemocnění šlach souvisejících s podáváním fluorochinolonů,
- u dětí nebo dospívajících ve fázi růstu,
- během těhotenství,
- u kojících žen.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití levofloxacinu je třeba se vyhnout u pacientů, u kterých se v minulosti vyskytly závažné nežádoucí účinky při použití léčivých přípravků obsahujících chinolony nebo fluorochinolony (viz bod 4.8). Léčba těchto pacientů levofloxacinem má být zahájena pouze tehdy, pokud nejsou k dispozici alternativní terapeutické možnosti, a po pečlivém zhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

Riziko rezistence

Methicilin-rezistentní *S. aureus* (MRSA) s vysokou pravděpodobností vykazuje ko-rezistenci na fluorochinolony, včetně levofloxacinu. Proto se levofloxacin nedoporučuje k léčbě známých nebo suspektních infekcí vyvolaných MRSA, pokud laboratorní výsledky nepotvrdily citlivost mikroorganismu na levofloxacin (a antibakteriální látky běžně doporučované k léčbě infekcí vyvolaných MRSA se nepovažují za vhodné).

Levofloxacin lze použít při léčbě akutní bakteriální sinusitidy a akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (včetně bronchitidy), pokud byly tyto infekce řádně diagnostikovány.

Rezistence na fluorochinolony u *E. coli* (mikroorganismu, který se nejčastěji podílí na infekcích močových cest) se v Evropské unii liší. Předepisující lékaři musí brát v úvahu lokální míru rezistence *E. coli* na fluorochinolony.

Inhalační antrax: Použití u lidí vychází z údajů o citlivosti *Bacillus anthracis in vitro* a z experimentálních údajů získaných na zvířecích modelech spolu s omezenými údaji u lidí. Předepisující lékaři se mají řídit národními a/nebo mezinárodními konsenzuálními dokumenty o léčbě antraxu.

Závažné, invalidizující, dlouhotrvající a potenciálně ireverzibilní nežádoucí účinky

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony, byly bez ohledu na věk a již existující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy závažných, invalidizujících, dlouhotrvajících (přetrvávajících měsíce nebo roky) a potenciálně ireverzibilních nežádoucích účinků postihujících různé a někdy i více tělesných systémů (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický a senzorický). Při prvních známkách nebo příznacích jakýchkoli závažných nežádoucích účinků je třeba léčbu levofloxacinem okamžitě ukončit a pacientům doporučit, aby kontaktovali svého lékaře.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Tendinitida a ruptura šlach

Tendinitida a ruptura šlach (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy oboustranná, se může objevit do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony a byly hlášeny případy až několik měsíců po ukončení léčby. Riziko tendinitidy a ruptury šlachy je zvýšené u starších pacientů, u pacientů s renální insuficiencí, u pacientů po transplantaci solidních orgánů, u pacientů léčených denními dávkami 1000 mg a u pacientů současně léčených kortikosteroidy. Současnému užívání kortikosteroidů je proto třeba se vyhnout.

Při prvních příznacích tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) je nutné léčbu levofloxacinem ukončit a zvážit alternativní léčbu. Postiženou končetinu (končetiny) je třeba odpovídajícím způsobem léčit (např. imobilizací). Pokud se objeví příznaky tendinopatie, kortikosteroidy se nesmí používat.

Myoklonus

U pacientů užívajících levofloxacin byly hlášeny případy myoklonu (viz bod 4.8). Riziko myoklonu se zvyšuje u starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud není dávka levofloxacinu upravena podle clearance kreatininu. Podávání levofloxacinu je nutné při prvním výskytu myoklonu okamžitě přerušit a má být zahájena odpovídající léčba.

*Onemocnění související s *Clostridioides difficile**

Průjem, zejména pokud je závažný, přetrvávající a/nebo krvavý, během léčby levofloxacinem nebo po léčbě (včetně několika týdnů po ukončení léčby), může být příznakem onemocnění souvisejícího s *Clostridioides difficile* (CDAD). Závažnost CDAD se může pohybovat od mírné až po život ohrožující, přičemž nejzávažnější formou je pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.8). Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během léčby levofloxacinem nebo po ní objeví závažný průjem. V případě podezření na CDAD nebo jejího potvrzení musí být podávání levofloxacinu okamžitě ukončeno a pacienti mají co nejdříve zahájit vhodnou léčbu. Léky, které inhibují peristaltiku, jsou v této klinické situaci kontraindikovány.

Pacienti s predispozicí k záchvatům

Chinolony mohou snižovat epileptický práh a mohou vyvolat záchvaty. Levofloxacin je kontraindikován u pacientů s epilepsií v anamnéze (viz bod 4.3) a stejně jako ostatní chinolony má být používán s maximální opatrností u pacientů s predispozicí k záchvatům nebo u pacientů, kteří jsou současně léčeni léčivými látkami, které snižují práh mozkových záchvatů, jako je např. teofylin (viz bod 4.5). V případě záchvatů (viz bod 4.8) musí být léčba levofloxacinem ukončena.

Pacienti s deficitem G-6-fosfátdehydrogenázy

Pacienti s latentní nebo zjevnou poruchou aktivity glukózo-6-fosfátdehydrogenázy mohou mít při léčbě chinolonovými antibakteriálními látkami zvýšenou tendenci k rozvoji hemolytických reakcí. Pokud je nutné u těchto pacientů použít levofloxacin, je třeba monitorovat možný výskyt hemolýzy.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Dávka levofloxacinu musí být u pacientů s poruchou funkce ledvin upravena, protože levofloxacin je vylučován především ledvinami (viz bod 4.2).

Reakce z přecitlivělosti

Levofloxacin může vyvolat závažné a potenciálně život ohrožující reakce přecitlivělosti (např. angioedém až anafylaktický šok), někdy již po podání první dávky (viz bod 4.8). Pacienti musí léčbu

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

okamžitě ukončit a kontaktovat svého lékaře nebo vyhledat lékařskou pohotovost, kde budou přijata nezbytná neodkladná opatření.

Závažné nežádoucí kožní reakce

U levofloxacinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN: známé také jako Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a syndromu lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné (viz bod 4.8). Při předepisování musí být pacienti informováni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a musí být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující tyto reakce, je třeba léčbu levofloxacinem okamžitě ukončit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání levofloxacinu rozvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN nebo DRESS, nesmí být léčba levofloxacinem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Poruchy glykemie

Stejně jako u všech chinolonů byly hlášeny poruchy koncentrace glukózy v krvi, včetně hypoglykemie i hyperglykemie, obvykle u diabetických pacientů léčených současně perorálními hypoglykemickými přípravky (např. glibenklamidem) nebo inzulinem. Byly hlášeny případy hypoglykemického kómatu. U diabetických pacientů se doporučuje pečlivé sledování hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.8).

Prevence fotosenzibilizace

U levofloxacinu byla hlášena fotosenzibilizace (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby se pacienti během léčby a po dobu 48 hodin po ukončení léčby vyhýbali zbytečnému vystavení silnému slunečnímu záření nebo umělému UV záření (např. horské slunce, solárium), aby se předešlo fotosenzibilizaci.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k možnému zvýšení hodnot koagulačních testů (PT/INR) a/nebo krvácení u pacientů léčených levofloxacinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarinem) je třeba při současném podávání těchto léčivých přípravků sledovat koagulační testy (viz bod 4.5).

Psychotické reakce

U pacientů užívajících chinolony, včetně levofloxacinu, byly hlášeny psychotické reakce. Ve velmi vzácných případech vedly k sebevražedným myšlenkám a sebepoškozujícímu chování, někdy již po jedné dávce levofloxacinu (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta tyto reakce objeví, musí být léčba levofloxacinem přerušena a musí být přijata vhodná opatření. Opatrnost se doporučuje, pokud je levofloxacin podáván psychotickým pacientům nebo pacientům s anamnézou psychiatrického onemocnění.

Prodloužení intervalu QT

Fluorochinolony, včetně levofloxacinu, mají být používány s opatrností u pacientů se známými rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT, jako jsou např:

- vrozený syndrom dlouhého intervalu QT,
- současné užívání léčiv, o kterých je známo, že prodlužují interval QT (např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika),
- nekontrovaná elektrolytová nerovnováha (např. hypokalemie, hypomagnezemie),
- starší pacienti,
- srdeční onemocnění (např. srdeční selhání, infarkt myokardu, bradykardie).

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Starší pacienti a ženy mohou být citlivější na léčiva, která prodlužují interval QTc. Proto je u těchto populací při používání fluorochinolonů, včetně levofloxacinu, nutná opatrnost. (Viz body 4.2 Starší populace, 4.5, 4.8 a 4.9).

Periferní neuropatie

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly hlášeny případy senzoričké nebo senzoričko-motorické polyneuropatie, které měly za následek parestézii, hypestézii, dysestézii nebo slabost. Pacienti užívající levofloxacin mají být poučeni, aby před pokračováním v léčbě informovali svého lékaře, pokud se objeví příznaky neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, znecitlivění nebo slabost, aby se předešlo rozvoji potenciálně nevratného onemocnění (viz bod 4.8).

Hepatobiliární poruchy

U pacientů užívajících levofloxacin byly hlášeny případy jaterní nekrózy až fulminantního jaterního selhání, a to především u pacientů se závažnými základními onemocněními, např. sepsí (viz bod 4.8). Pacientům je třeba doporučit, aby přerušili léčbu a kontaktovali svého lékaře, pokud se u nich objeví známky a příznaky jaterního onemocnění, jako je anorexie, žloutenka, tmavá moč, pruritus nebo bolestivé břicho při palpaci.

Exacerbace myasthenie gravis

Fluorochinolony, včetně levofloxacinu, mají neuromuskulární blokující účinek a mohou u pacientů s myasthenia gravis zhoršit svalovou slabost. Po uvedení na trh byl s užíváním fluorochinolonů u pacientů s myasthenia gravis spojován výskyt závažných nežádoucích účinků, včetně úmrtí a potřeby respirační podpory. Levofloxacin se nedoporučuje pacientům se známou anamnézou myasthenia gravis.

Oční poruchy

Pokud se objeví jakákoli porucha vidění nebo se vyskytnou jakékoli oční příznaky, je nutné okamžitě vyhledat očního lékaře.

Superinfekce

Užívání levofloxacinu, zejména při dlouhodobé léčbě, může vést k přemnožení necitlivých mikroorganismů. Pokud během léčby dojde k superinfekci, je nutné přijmout vhodná opatření.

Interference s laboratorními testy

U pacientů léčených levofloxacinem může stanovení opiátů v moči vést k falešně pozitivním výsledkům. Pozitivní výsledek na opiáty může být nutné potvrdit jinou, specifičtější metodou.

Levofloxacin může inhibovat růst *Mycobacterium tuberculosis*, a proto může vést k falešně negativním výsledkům při bakteriologické diagnostice tuberkulózy.

Disekce a aneurysma aorty, regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko disekce a aneurysmatu aorty, zejména u starších pacientů, a regurgitace mitrální a aortální chlopně po podání fluorochinolonů. U pacientů užívajících fluorochinolony byly hlášeny případy disekce nebo aneurysmatu aorty, někdy komplikované rupturou (i fatální), a regurgitace/nedomykavosti kterékoli ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Fluorochinolony proto mají být používány pouze po pečlivém zhodnocení poměru přínosů a rizik a po zvážení jiných terapeutických možností u pacientů s rodinnou anamnézou aneurysmatického onemocnění nebo vrozeného onemocnění srdečních chlopní, u pacientů s předchozí diagnózou disekce aorty nebo aneurysmatu nebo onemocnění srdečních chlopní, nebo za přítomnosti jiných rizikových faktorů nebo stavů, které predisponují k:

- disekci a aneurysmatu aorty, stejně jako k regurgitaci/nedomykavosti srdeční chlopně (např. poruchy pojivové tkáně, jako je Marfanův syndrom nebo Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behçetova choroba, hypertenze a revmatoidní artritida); nebo
- disekci a aneurysmatu aorty (např. cévní poruchy, jako je Takayasuova arteritida, obrovskobuněčná arteritida, známá ateroskleróza nebo Sjögrenův syndrom); nebo
- regurgitaci/nedomykavosti srdeční chlopně (např. infekční endokarditida).

Riziko aneurysmatu a disekce aorty a její ruptury může být také zvýšeno u pacientů současně léčených systémovými kortikosteroidy.

V případě náhlé bolesti břicha, hrudníku nebo zad mají být pacienti poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc na pohotovosti.

Pacientům je rovněž třeba doporučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě akutní dušnosti, nového výskytu srdečních palpací nebo vzniku otoků břicha či dolních končetin.

Krevní poruchy

Během léčby levofloxacinem může dojít k selhání kostní dřeně, včetně leukopenie, neutropenie, pancytopenie, hemolytické anémie, trombocytopenie, aplastické anémie nebo agranulocytózy (viz bod 4.8). Při podezření na některou z těchto krevních poruch je třeba sledovat krevní obraz. V případě abnormálních výsledků je třeba zvážit přerušení léčby levofloxacinem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na levofloxacin

Soli železa, soli zinku, antacida obsahující hořčík nebo hliník, didanosin

Absorpce levofloxacinu se významně snižuje, pokud jsou současně s tabletami levofloxacinu podávány soli železa, antacida obsahující hořčík nebo hliník nebo didanosin (pouze přípravky didanosinu s hliníkem nebo hořčíkem obsahující pufr). Současné podávání fluorochinolonů s multivitaminy obsahujícími zinek zřejmě snižuje jejich perorální absorpci. Doporučuje se, aby přípravky obsahující dvojmocné nebo trojmocné kationty, jako jsou soli železa, soli zinku nebo antacida obsahující hořčík nebo hliník, nebo didanosin (*pouze přípravky didanosinu s hliníkem nebo hořčíkem obsahující pufr*), nebyly užívány během 2 hodin před nebo po podání tablet levofloxacinu (viz bod 4.2). Soli vápníku mají minimální vliv na perorální absorpci levofloxacinu.

Sukralfát

Biologická dostupnost tablet levofloxacinu je významně snížena při současném podávání společně se sukralfátem. Pokud pacient musí užívat sukralfát i levofloxacin, doporučuje se podat sukralfát 2 hodiny po podání tablet levofloxacinu (viz bod 4.2).

Theofylin, fenbufen nebo podobné nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

V žádné klinické studii nebyly zjištěny farmakokinetické interakce mezi levofloxacinem a theofylinem. Nicméně může dojít k výraznému snížení prahu pro vznik záchvatů, pokud jsou chinolony podávány současně s theofylinem, s NSAID nebo s jinými látkami, které práh záchvatů snižují.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

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

Probenecid a cimetidin

Probenecid a cimetidin mají statisticky významný vliv na eliminaci levofloxacinu. Renální clearance levofloxacinu byla snížena cimetidinem (24 %) a probenecidem (34 %). Je to proto, že obě léčiva mohou blokovat renální tubulární sekreci levofloxacinu. Avšak při dávkách testovaných ve studii jsou statisticky významné rozdíly ve farmakokinetice pravděpodobně jen málo klinicky významné.

Při současném podávání levofloxacinu s léčivými přípravky, které ovlivňují renální tubulární sekreci, jako je probenecid a cimetidin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Další důležité informace

Klinické farmakologické studie prokázaly, že farmakokinetika levofloxacinu nebyla klinicky významně ovlivněna při současném podávání levofloxacinu s následujícími léčivými přípravky: uhličitan vápenatý, digoxin, glibenklamid, ranitidin.

Vliv levofloxacinu na jiné léčivé přípravky

Cyklosporin

Poločas cyklosporinu se při současném podávání s levofloxacinem prodloužil o 33 %.

Antagonisté vitamínu K

U pacientů léčených levofloxacinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarin) bylo hlášeno zvýšení hodnot koagulačních testů (PT/INR) a/nebo krvácení, které může být závažné. U pacientů léčených antagonisty vitamínu K je proto třeba kontrolovat koagulační testy (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které prodlužují interval QT

Levofloxacin, stejně jako ostatní fluorochinolony, má být používán s opatrností u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které prodlužují interval QT (např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika) (viz bod 4.4. Prodloužení intervalu QT).

Další relevantní informace

Ve farmakokinetické interakční studii levofloxacin neovlivnil farmakokinetiku theofylinu (zkoumaný substrát pro CYP1A2), což naznačuje, že levofloxacin není inhibítoem CYP1A2.

Další formy interakce

Potrava

Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné interakce s jídlem. Tablety levofloxacinu lze proto podávat bez ohledu na příjem jídla.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Údaje o použití levofloxacinu u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech neprokázaly přímo ani nepřímo žádné škodlivé účinky z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Levofloxacin však nesmí být používán u těhotných žen, protože nejsou k dispozici údaje o použití u lidí a experimentální údaje naznačují riziko poškození nosných chrupavek vyvíjejících se organismů při expozici fluorochinolonom (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Levofloxacin je kontraindikován u kojících žen. O vylučování levofloxacinu do lidského mléka nejsou k dispozici dostatečné informace; jiné fluorochinolony se však do lidského mléka vylučují. Levofloxacin se nesmí používat u kojících žen z důvodu nedostatku údajů u lidí a na základě experimentálních údajů naznačujících riziko poškození nosných chrupavek u vyvíjejících se organismů při expozici fluorochinolonom (viz body 4.3 a 5.3).

Fertilita

Levofloxacin nezpůsobil poruchu fertility ani reprodukční funkce u potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. závratě/vertigo, ospalost, poruchy vidění) mohou zhoršit schopnost pacientů soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti obzvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů).

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené informace vycházejí z údajů z klinických studií u více než 8 300 pacientů a z rozsáhlých zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Četnost výskytu je definována 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 (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v sestupném pořadí závažnosti v rámci každé kategorie četnosti.

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Plísňové infekce včetně kandidózy Rezistence patogenů		
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie Eozinofilie	Trombocytopenie Neutropenie	Selhání kostní dřeně, včetně aplastické anémie pancytopenie, agranulocytózy hemolytické anémie
Poruchy imunitního systému			Angioedém Hypersenzitivita (viz bod 4.4)	Anafylaktický šok ^a Anafylaktoidní šok ^a (viz bod 4.4)
Endokrinní poruchy			Syndrom nepřiměřené sekrece	

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

			antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	Hypoglykemie, zejména u diabetických pacientů (viz bod 4.4).	Hyperglykemie Hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Úzkost Stav zmatenosti Nervozita	Psychotické reakce (např. s halucinacemi, paranoiou) Deprese Agitovanost Abnormální sny Noční můry	Psychotické reakce se sebepoškozujícím chováním, včetně sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů (viz bod 4.4) Mánie
Poruchy nervového systému*	Bolest hlavy Závratě	Somnolence Třes Dysgeuzie	Křeče (viz body 4.3 a 4.4) Parestézie	Periferní senzoričká neuropatie (viz bod 4.4) Senzoricko-motorická periferní neuropatie (viz bod 4.4) Parosmie včetně anosmie Dyskineze Extrapyramidová porucha Ageusie Synkopa Benigní intrakraniální hypertenze Myoklonus
Oční poruchy*			Poruchy zraku, například rozmazané vidění (viz bod 4.4)	Přechodná ztráta zraku (viz bod 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu*		Vertigo	Tinnitus	Ztráta sluchu Poruchy sluchu
Srdeční poruchy**			Tachykardie Palpitace	Ventrikulární tachykardie, která může vést k zástavě srdce Ventrikulární arytmie a torsade de pointes (hlášeny převážně u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT) Prodloužený interval QT na

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

				elektrokardiogramu (viz body 4.4 a 4.9)
Cévní poruchy **			Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální onemocnění		Dyspnoe		Bronchospasmus Alergická pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Průjem Zvracení Nauzea	Bolest břicha Dyspepsie Flatulence Zácpa		Průjem – hemoragický, který může ve velmi vzácných případech signalizovat enterokolitidu, včetně pseudomembranózní kolitidy (viz bod 4.4) Pankreatitida
Hepatobiliární poruchy	Zvýšené jaterní enzymy (ALT/AST, alkalická fosfatáza, GGT)	Zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi		Žloutenka a závažné poškození jater, včetně případů fulminantního akutního jaterního selhání, zejména u pacientů se závažnými základními onemocněními (viz bod 4.4) Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně^b		Vyrážka Svědění Kopřivka Hyperhidróza	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4), fixní léková erupce	Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom Erythema multiforme Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4) Leukocytoklastická vaskulitida Stomatitida Hyperpigmentace kůže
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně*		Artralgie Myalgie	Poruchy šlach (viz body 4.3 a 4.4), včetně tendinitidy (např. Achillovy šlachy) Svalová slabost, která může být obzvláště významná u pacientů s myasthenií gravis	Rabdomyolýza Ruptura šlachy (např. Achillovy šlachy) (viz body 4.3 a 4.4) Ruptura vazy Ruptura svalu Artritida

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

			(viz oddíl 4.4)	
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšená koncentrace kreatininu v krvi	Akutní selhání ledvin (např. v důsledku intersticiální nefritidy)	
Celkové poruchy a poruchy v místě aplikace*		Astenie	Pyrexie	Bolest (včetně bolesti zad, bolesti na hrudi a bolesti končetin)

^a Anafylaktické a anafylaktoidní reakce se mohou někdy objevit i po první dávce.

^b Mukokutánní reakce se mohou někdy objevit i po první dávce.

*V souvislosti s užíváním chinolonů a fluorochinolonů byly hlášeny velmi vzácné případy závažných, invalidizujících, dlouhotrvajících (i měsíce nebo roky) a potenciálně nevratných nežádoucích účinků postihujících několik, někdy i více orgánových systémů a smyslů včetně reakcí, jako jsou tendinitida, ruptura šlachy, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestezií a neuralgií, únava, psychiatrické příznaky (včetně poruch spánku, úzkosti, panických atak, deprese a sebevražedných myšlenek), poruchy paměti a koncentrace a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu, v některých případech nezávisle na preexistujících rizikových faktorech (viz bod 4.4).

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

Další nežádoucí účinky, které byly spojeny s podáváním fluorochinolonů, zahrnují:

- porfyrická krize u pacientů s porfyrií.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po uvedení léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Na základě studií toxicity na zvířatech nebo klinických farmakologických studií prováděných se supratherapeutickými dávkami jsou nejdůležitějšími příznaky, které lze očekávat po akutním předávkování tabletami levofloxacinu, symptomy centrálního nervového systému, jako jsou zmatenost, závrať, poruchy vědomí a záchvaty křečí, prodloužení intervalu QT a gastrointestinální poruchy, jako je nevolnost a slizniční eroze.

V postmarketingovém sledování byly pozorovány účinky na CNS včetně stavů zmatenosti, křečí, myoklonu, halucinací a třesu.

V případě předávkování je třeba zahájit symptomatickou léčbu. Vzhledem k možnosti prodloužení intervalu QT je třeba provádět monitorování EKG. K ochraně žaludeční sliznice lze podat antacida.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Hemodialýza, včetně peritoneální dialýzy a CAPD, není účinná při odstraňování levofloxacinu z organismu. Neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: chinolonová antibakteriální léčiva, fluorochinolony.

ATC kód: J01MA12.

Levofloxacin je syntetická antibakteriální látka ze skupiny fluorochinolonů a je S (-) enantiomerem racemické léčivé látky ofloxacinu.

Mechanismus účinku

Jako fluorochinolonová antibakteriální látka působí levofloxacin na komplex DNA-DNA gyráza a na topoizomerázu IV.

Poměr PK/PD

Stupeň baktericidní aktivity levofloxacinu závisí na poměru maximální sérové koncentrace (C_{max}) nebo plochy pod křivkou (AUC) a minimální inhibiční koncentrace (MIC).

Mechanismus rezistence

Rezistence na levofloxacin se získává postupným procesem zahrnujícím mutace v cílovém místě topoizomerázy II (DNA gyrázy) a topoizomerázy IV. Další mechanismy rezistence, jako je snížená permeabilita buněčné membrány (častá u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxní mechanismy, mohou rovněž ovlivnit citlivost k levofloxacinu.

Mezi levofloxacinem a jinými fluorochinolony byla pozorována zkřížená rezistence. Vzhledem k mechanismu účinku se obecně nevyskytuje zkřížená rezistence mezi levofloxacinem a jinými skupinami antibakteriálních látek.

Hraniční hodnoty

EUCAST doporučil hraniční hodnoty MIC pro levofloxacin, které umožňují rozlišit citlivé mikroorganismy od mikroorganismů se střední citlivostí a rezistentních mikroorganismů. Tyto hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce pro stanovení MIC (mg/l).

Klinické hraniční hodnoty EUCAST pro levofloxacin (verze 2.0, 01-01-2012)

Patogen	Citlivý	Rezistentní
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 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
Hraniční hodnoty nesouvisející s konkrétním druhem. ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ Hraniční hodnoty se vztahují k vysokým terapeutickým dávkám.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

² Může se vyskytnout nízká rezistence na fluorochinolony (MIC ciprofloxacinu 0,12–0,5 mg/l), ale neexistují důkazy, že by tato rezistence měla klinický význam u infekcí dýchacích cest způsobených *H. influenzae*.

³ Kmeny s hodnotami MIC nad hraniční hodnotou jsou velmi vzácné nebo nebyly hlášeny. Identifikace a testy antimikrobiální citlivosti každého izolátu mají být opakovány, a pokud se výsledek potvrdí, má být izolát odeslán do referenční laboratoře. Dokud nebudou k dispozici důkazy týkající se klinické odpovědi u potvrzeného izolátu s MIC nad aktuální hraniční hodnotou, má být hlášen jako rezistentní.

⁴ Hraniční hodnoty odpovídají perorální dávce 500 mg x 1 až 500 mg x 2 a intravenózní dávce 500 mg x 1 až 500 mg x 2.

Prevalence rezistence u jednotlivých druhů se může lišit geograficky a v čase měnit, a proto jsou vhodnější informace o lokální rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je třeba vyžádat si odborné stanovisko, pokud je místní prevalence rezistence taková, že je účinnost daného léčivého přípravku u některých typů infekcí sporná.

Běžně citlivé druhy

Grampozitivní aerobní bakterie

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus citlivý na meticilin

Staphylococcus saprophyticus

Streptokoky skupiny C a G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Gramnegativní aerobní bakterie

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Anaerobní bakterie

Peptostreptococcus

Ostatní

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Druhy, u nichž může být získána rezistence problémem

Grampozitivní aerobní bakterie

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus rezistentní na meticilin[#]

Staphylococcus spp. koaguláza-negativní

Gramnegativní aerobní bakterie

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

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

Anaerobní bakterie

Bacteroides fragilis

Vnitřně rezistentní kmeny

Grampozitivní aerobní bakterie

Enterococcus faecium

S. aureus rezistentní vůči meticilinu pravděpodobně vykazuje korezistenci vůči fluorochinolonům, včetně levofloxacinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Levofloxacin se po perorálním podání rychle a téměř úplně vstřebává, přičemž vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo během 1–2 hodin. Absolutní biologická dostupnost je 99–100 %.

Strava má na absorpci levofloxacinu malý vliv.

Ustáleného stavu je dosaženo během 48 hodin při dávkovacím režimu 500 mg jednou nebo dvakrát denně.

Distribuce

Přibližně 30–40 % levofloxacinu se váže na sérové proteiny.

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

Průnik do tkání a tělesných tekutin

Bylo prokázáno, že levofloxacin proniká do bronchiální sliznice, tekutiny epitelální výstelky, alveolárních makrofágů, plicní tkáně, kůže (tekutina z puchýřů), tkáně prostaty a moči. Levofloxacin má však omezenou penetraci do mozkomíšního moku.

Biotransformace

Levofloxacin je minimálně metabolizován, jeho metabolity jsou desmethyl-levofloxacin a levofloxacin N-oxid. Tyto metabolity tvoří <5 % dávky a jsou vylučovány močí. Levofloxacin je stereochemicky stabilní a nepodléhá chirální inverzi.

Eliminace

Levofloxacin se po perorálním a intravenózním podání eliminuje z plazmy relativně pomalu ($t_{1/2}$: 6–8 h). Eliminace probíhá primárně ledvinami (> 85 % podané dávky).

Průměrná celková tělesná clearance levofloxacinu po jednorázové dávce 500 mg byla $175 \pm 29,2$ ml/min.

Nejsou pozorovány významné rozdíly ve farmakokinetice levofloxacinu při intravenózním a perorálním podání, což naznačuje, že perorální a intravenózní cesta jsou vzájemně zaměnitelné.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Linearita

Levofloxacin vykazuje lineární farmakokinetiku v rozmezí 50 až 1 000 mg.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin ovlivňuje farmakokinetiku levofloxacinu. Se snižující se funkcí ledvin se snižuje renální eliminace a clearance a prodlužuje se eliminační poločas, jak je uvedeno v následující tabulce: Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin pro jednorázovou dávku 500 mg

C _{1cr} (ml/min)	<20	20–49	50–80
C _{1r} (ml/min)	13	26	57
T _{1/2} (h)	35	27	9

Starší pacienti

Ve farmakokinetice levofloxacinu nejsou mezi mladými a staršími pacienty významné rozdíly, s výjimkou těch, které souvisejí s rozdíly v clearance kreatininu.

Rozdíly podle pohlaví

V oddělených analýzách u mužů a žen byly pozorovány malé nebo zanedbatelné rozdíly ve farmakokinetice levofloxacinu mezi oběma pohlavími.

Neexistují žádné důkazy, že by tyto rozdíly mezi oběma pohlavími měly klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné preklinické údaje, které by odhalovaly zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání, karcinogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity.

Levofloxacin neměl žádný vliv na fertilitu ani reprodukční funkci u potkanů a jeho jediným účinkem na plod bylo opožděné zrání v důsledku mateřské toxicity.

Levofloxacin nevyvolával genové mutace v bakteriálních ani savčích buňkách, ale vyvolal *in vitro* chromozomální aberace v plicních buňkách čínské křečka. Tyto účinky lze připisat inhibici topoizomerázy II. Testy *in vivo* (mikronukleový test, výměna sesterských chromatid, neplánovaná syntéza DNA a test dominantní letality) neprokázaly žádný genotoxický potenciál.

Studie na myších ukázaly, že levofloxacin má fototoxický účinek pouze při velmi vysokých dávkách. Levofloxacin neprokázal žádný genotoxický potenciál v testu fotomutagenity a snižoval vývoj nádorů ve studii fotokarcinogeneze.

Stejně jako jiné fluorochinolony, i levofloxacin vykazoval účinky na chrupavky (vezikuly a dutiny) u potkanů a psů. Tyto nálezy byly výraznější u mladých zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Krospovidon

Povidon

Mikrokrytalická celulóza (E-460)

Magnesium-stearát (E-470b)

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety:

Hypromelosa (E-464)

Mastek

Oxid titaničitý (E-171)

Makrogol 400

Červený oxid železitý (E-172)

Žlutý oxid železitý (E-172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Nejsou vyžadovány žádné zvláštní podmínky skladování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kartonové krabičky s PVC/hliníkovými blistry.

Levofloxacinu Kern Pharma 500 mg je dostupný v baleních po 1, 7, 14 a 200 tabletách.

Na trh nemusí být uvedeny všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace použitého léčivého přípravku a všech materiálů, které s ním přišly do kontaktu, musí být provedena v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa – Barcelona

Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

72.311

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

květen 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

červen 2025