

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Levalox 5 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za infuziju sadrži 5 mg levofloksacina u obliku levofloksacin hemihidrata.
100 ml otopine za infuziju sadrži 500 mg levofloksacina u obliku levofloksacin hemihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine za infuziju sadrži 0,15 mmol (3,54 mg) natrija.
100 ml otopine za infuziju sadrži 15,40 mmol (354,20 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, zelenkasto–žuta otopina, bez stranih čestica.

pH: 4,5 – 5,1

Osmolalnost: 282 mOsmol/kg – 322 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

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

- izvanbolnički stečene pneumonije
- komplicirane infekcije kože i mekog tkiva

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Levalox otopina za infuziju primjenjuje se sporom intravenskom infuzijom jednom ili dva puta dnevno. Doziranje ovisi o vrsti i težini infekcije te osjetljivosti uzročnika za kojeg se pretpostavlja da je uzrokovao infekciju. Nakon inicijalnog liječenja intravenskim pripravkom, moguće je liječenje s lijekom Levalox dovršiti s odgovarajućim peroralnim oblikom sukladno sažetku opisa svojstava lijeka za filmom obložene tablete i sukladno prikladnosti za pojedinog bolesnika. S obzirom na bioekvivalentnost parenteralnih i peroralnih oblika, može se primijeniti ista doza.

Doziranje

Za Levalox se mogu preporučiti sljedeće doze:

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

Indikacija	Dnevno doziranje (prema težini infekcije)	Ukupno trajanje liječenja¹ (prema težini infekcije)
Izvanbolnički stečena pneumonija	500 mg jedanput ili dvaput na dan	7 – 14 dana
Akutni pijelonefritis	500 mg jedanput na dan	7 – 10 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	500 mg jedanput na dan	7-14 dana
Kronični bakterijski prostatitis	500 mg jedanput na dan	28 dana
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	500 mg jedanput ili dvaput na dan	7 – 14 dana
Inhalacijski antraks	500 mg jedanput na dan	8 tjedana

¹ Trajanje liječenja uključuje intravensko i peroralno liječenje. Prelazak s intravenske na peroralno liječenje ovisi o kliničkoj situaciji, ali obično je 2 do 4 dana.

Posebne populacije

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

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

¹Nakon hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonejske dijalize nisu potrebne dodatne doze (CAPD).

Oštećena funkcija jetre

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

Stariji bolesnici

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Levalox otopina za infuziju namijenjena je isključivo za sporu intravensku infuziju; primjenjuje se jednom ili dva puta dnevno. Trajanje infuzije mora biti najmanje 30 minuta za 250 mg ili 60 minuta za 500 mg Levalox otopine za infuziju (vidjeti dio 4.4).

Za inkompatibilnosti vidjeti dio 6.2, a za kompatibilnost s drugim infuzijskim otopinama vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Levofloksacin otopina za infuziju se ne smije primjenjivati:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Za meticilin rezistentni *S. aureus* vrlo je vjerojatno da posjeduje križnu rezistenciju na fluorokinolone, uključujući levofloksacin. Zbog toga se levofloksacin ne preporučuje za liječenje potvrđene ili suspektne MRSA infekcije, osim u slučajevima kada laboratorijski rezultati daju potvrdu osjetljivosti mikroorganizma na levofloksacin (a najčešće preporučeni antimikrobni lijekovi za liječenje MRSA infekcije se smatraju neodgovarajućim).

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

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

Trajanje infuzije

Treba u obzir uzeti preporučeno vrijeme trajanja infuzije od najmanje 30 minuta za 250 mg ili 60 minuta za 500 mg levofloksacin otopine za infuziju. Poznato je da se tijekom infuzije ofloksacina može razviti tahikardija i prolazni pad krvnog tlaka. U rijetkim slučajevima, kao posljedica izrazitog pada krvnog tlaka može doći do cirkulatornog kolapsa. Ukoliko tijekom infuzije levofloksacinom (L-izomer ofloksacina) dođe do primjetnog pada krvnog tlaka, infuziju treba odmah prekinuti.

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.

Tendinitis i ruptura tetive

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, bolesnika koji primaju dnevne doze od 1000 mg 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.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

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

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

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

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

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

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

Bolest uzrokovana s *Clostridium difficile*

Proljev, osobito ako je težak, dugotrajan i/ili krvav, tijekom ili nakon liječenja levofloksacinom (uključujući i nekoliko tjedana nakon liječenja), može biti simptom bolesti uzrokovane s *Clostridium difficile* (CDAD, engl. *Clostridium difficile-associated disease*). CDAD može varirati po težini od blage do po život opasne, od koje je najteži oblik pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.8). Zato je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika u kojih se razvije ozbiljan proljev tijekom ili nakon liječenja levofloksacinom. Ukoliko se posumnja ili potvrdi CDAD, liječenje levofloksacinom treba odmah prekinuti i bez odgode započeti odgovarajuće liječenje. Antiperistaltici su kontraindicirani u ovoj kliničkoj situaciji.

Bolesnici skloni napadajima

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

Bolesnici s nedostatkom G-6- fosfat dehidrogenaze

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Budući da se levofloksacin izlučuje uglavnom preko bubrega, doza levofloksacina mora se prilagoditi u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Reakcije preosjetljivosti

Levofloksacin može uzrokovati ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potencijalno sa smrtnim ishodom (npr. angioedem pa sve do anafilaktičkog šoka), ponekad nakon prve doze (vidjeti dio 4.8). Bolesnici

odmah moraju prekinuti liječenje i obratiti se svom liječniku ili liječniku hitne službe koji će poduzeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Teške kožne nuspojave

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

Disglikemija

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

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

Prevenција fotosenzibilizacije

Zabilježena je fotosenzibilizacija kod primjene levofloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima se preporučuje da se nepotrebno ne izlažu jakom sunčevom svjetlu ili umjetnim UV-zrakama (npr. lampe koje emitiraju sunčane zrake, solarij) tijekom liječenja i 48 sati nakon prekida liječenja, kako bi se spriječila moguća fotosenzibilizacija.

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

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

Psihotične reakcije

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

Produljenje QT intervala

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

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

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

Periferna neuropatija

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

Hepatobilijarni poremećaji

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

Pogoršanje miastenije gravis

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

Poremećaji vida

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

Superinfekcija

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

Interakcija s laboratorijskim testovima

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

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

Akutni pankreatitis

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

Natrij

Ovaj lijek sadrži 354,20 mg natrija u 100 ml otopine, što odgovara 17,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na levofloksacin

Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni protuupalni lijekovi

U kliničkom ispitivanju nisu nađene farmakokinetičke interakcije levofloksacina s teofilinom. Međutim, može doći do izrazitog sniženja praga cerebralnih napadaja kada se kinoloni daju istodobno s teofilinom, nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili drugim lijekovima koji snižavaju prag napadaja.

Koncentracije levofloksacina bile su za oko 13% više u prisutnosti fenbufena nego kada se levofloksacin primjenjivao sam.

Probenecid i cimetidin

Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan učinak na eliminaciju levofloksacina. Cimetidin smanjuje bubrežni klirens levofloksacina (za 24 %), a probenecid (za 34 %). Razlog tome je činjenica da su oba lijeka u stanju blokirati renalnu tubularnu sekreciju levofloksacina. Međutim, kod testiranih doza u ispitivanju, statistički značajne kinetičke razlike nisu bile klinički značajne.

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

Druge važne informacije

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

Učinak levofloksacina na druge lijekove

Ciklosporin

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

Antagonisti vitamina K

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

Lijekovi koji dokazano produljuju QT interval

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

Druge važne informacije

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

podataka iz ispitivanja u ljudi i zbog toga što eksperimentalni podaci sugeriraju na rizik oštećenja zglobne hrskavice organizma u razvoju kod primjene fluorokinolona, levofloksacin se ne smije primjenjivati u dojilja (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Plodnost

Levofloksacin nije uzrokovao oštećenje plodnosti ili reproduktivnosti u štakora.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

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

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

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

	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		gljivične infekcije uključujući infekcije kandidom rezistencija patogena		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija eozinofilija	trombocitopenija neutropenija	pancitopenija agranulocitoza hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			angioedem preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)	anafilaktički šok ^a anafilaktoidni šok ^a (vidjeti dio 4.4)
Endokrini poremećaji			sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	hipoglikemija, osobito u bolesnika s dijabetesom, hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)	Hiperglikemija (vidjeti dio 4.4)

	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji*	nesanica	anksioznost stanje konfuzije nervoza	psihotične reakcije (npr. halucinacije, paranoja) depresija agitacija patološki snovi noćne more delirij	psihotični poremećaji sa autodestruktivnim ponašanjem uključujući suicidalne ideje ili pokušaje samoubojstva (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava*	glavobolja omaglica	somnolencija tremor disgeuzija	konvulzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) parestezija poremećaj pamćenja	periferna senzorna neuropatija (vidjeti dio 4.4) periferna senzomotorna neuropatija (vidjeti dio 4.4) parosmija uključujući anosmiju diskinezija ekstrapiramidalni poremećaji ageuzija sinkopa benigna intrakranijalna hipertenzija
Poremećaji oka*			poremećaji vida poput zamagljenja vida (vidjeti dio 4.4)	prolazni gubitak vida (vidjeti dio 4.4), uveitis
Poremećaji uha i labirinta*		vertoglavica	tinitus	gluhoća oštećenje sluha
Srčani poremećaji**			tahikardija palpitacije	ventrikularna tahikardija, koja može dovesti do srčanog aresta ventrikularna aritmija i „torsade de pointes“ (zabilježena prvenstveno u bolesnika s čimbenicima rizika produljenja QT intervala), produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9)
Krvožilni poremećaji**	<u>primjenjivo samo za intravensku</u>		hipotenzija	

	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
	<u>primjenu:</u> flebitis			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja		bronhospazam, alergijski pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	proljeva povraćanje mučnina	abdominalna bol dispepsija vjetrovi konstipacija		Proljev - hemoragijski, koji u vrlo rijetkim slučajevima može upozoravati na enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4) pankreatitis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti jetrenih enzima (npr. ALT/AST, alkalna fosfataza, GGT)	povišena razina bilirubina u krvi		žutica i teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve sa po život opasnim akutnim zatajenjem jetre, prvenstveno u bolesnika s postojećim teškim bolestima (vidjeti dio 4.4) hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva ^b		osip svrbež urtikarija hiperhidroza	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (vidjeti dio 4.4) fiksna erupcija izazvana lijekom	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem reakcija fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4) leukocitoklastični vaskulitis stomatitis
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva*		artralgija mialgija	poremećaj tetiva (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) uključujući tendinitis (npr. Ahilova tetiva) mišićna slabost, što može biti od posebnog značaja u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti dio 4.4)	rabdomioliza ruptura tetive (npr. Ahilova tetiva) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) ruptura ligamenata ruptura mišića artritis
Poremećaji bubrega i		povišena razina	akutno zatajenje bubrega (npr. zbog	

	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
mokraćnog sustava		kreatinina u krvi	intersticijskog nefritisa)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	primjenjivo samo za intravensku primjenu: reakcije na mjestu primjene infuzije (bol, crvenilo)	astenija	pireksija	bol (uključujući bol u leđima, prsima i ekstremitetima)

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

^b mukokutane reakcije mogu se ponekad pojaviti i nakon prve doze

Druge nuspojave povezane s primjenom fluorokinolona uključuju:

- napadaje porfirije u bolesnika koji boluju od porfirije

* Vezano na primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

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

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 za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U skladu s toksikološkim ispitivanjima na životinjama ili kliničko-farmakološkim ispitivanjima provedenim sa supraterepijskim dozama, najvažniji znakovi koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja otopinom levofloksacina za infuziju su simptomi središnjeg živčanog sustava (SŽS), kao što su konfuzija, omaglica, poremećaji svijesti i napadaji, produljenje QT intervala.

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

Liječenje

U slučaju predoziranja mora se primijeniti simptomatsko liječenje. Zbog mogućnosti produljenja QT intervala mora se provesti praćenje EKG-om. Hemodijaliza, uključujući peritonejsku dijalizu i kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu (CAPD), nisu učinkovite u uklanjanju levofloksacina iz organizma. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

Mehanizam djelovanja

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

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Stupanj baktericidnog djelovanja levofloksacina ovisi o omjeru maksimalne koncentracije u serumu (Cmax) ili površine ispod krivulje (AUC) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

Mehanizam rezistencije

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

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

Granične vrijednosti

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

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

Patogen	Osjetljivi	Rezistentni
Enterobacteriaceae	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulaza negativni stafilokoki	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/l	>4 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola i urinae</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
PK-PD granične vrijednosti (nevezane za bakterijsku vrstu)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
1. Samo nekomplicirane infekcije mokraćnog sustava		
2. Osjetljivost se može zaključiti na temelju osjetljivosti na ciprofloksacin		

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

upitna.

<u>Uobičajeno osjetljive vrste</u>
<u>Aerobne Gram-pozitivne bakterije</u>
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci</i> , skupina C i G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aerobne Gram- negative bakterije</u>
<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>
<u>Anaerobne bakterije</u>
<i>Peptostreptococcus</i>
<u>Ostale</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<u>Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla uzrokovati probleme</u>
<u>Aerobne Gram-pozitivne bakterije</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> otporan na meticilin [#] Koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i> spp
<u>Aerobne Gram- negative bakterije</u>
<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>
<u>Anaerobne bakterije</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Inherentno rezistentne vrste</u>
<u>Aerobne Gram-pozitivne bakterije</u>
<i>Enterococcus faecium</i>

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Hrana ima mali utjecaj na apsorpciju levofloksacina.

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

Distribucija

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

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

Prodiranje u tkiva i tjelesne tekućine

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

Biotransformacija

Levofloksacin se metabolizira u vrlo malom opsegu, a njegovi metaboliti su dezmetil-levofloksacin i levofloksacin-N-oksidi. Ovi metaboliti čine <5% doze i izlučuju se urinom.

Levofloksacin je stereokemijski stabilan i ne podliježe kiralnoj inverziji.

Eliminacija

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

Ukupni prosječni klirens levofloksacina iz tijela nakon primjene jednokratne doze od 500 mg iznosi 175 +/- 29,2 ml/min.

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

Linearnost

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

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

Farmakokinetika kod oštećene funkcije bubrega nakon jednokratne doze od 500 mg

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

Stariji bolesnici

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

Spolne razlike

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije se miješati s heparinskim ili alkalnim otopinama (npr. natrijev hidrogenkarbonat). Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon perforacije gumenog čepa: upotrijebiti odmah (vidjeti dio 6.6).
Sa mikrobiološkog gledišta, otopina za infuziju mora se odmah primijeniti. Ako se odmah ne primjeni, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (staklo tip I) od 100 ml, zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim poklopcem. Svaka bočica sadrži 100 ml otopine za infuziju. Dostupna su pakiranja od 1, 5 ili 10 bočica u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

H A L M E D
18 - 01 - 2024
ODOBRENO

Levalox otopina za infuziju mora se odmah primijeniti (unutar 3 sata) nakon perforacije gumenog čepa kako bi se spriječila bilo kakva bakterijska kontaminacija. Tijekom infuzije nije potrebna zaštita od svjetlosti.

Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu.

Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati. Smije se primjenjivati samo bistra, zelenkasto-žuta otopina, bez čestica.

Kao i kod svih lijekova, sav neiskorišteni lijek valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Miješanje s drugim otopinama za infuziju:

Levalox otopina za infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama za infuziju:

- 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida
- 5%-tnom injekcijom glukoze
- 2,5%-tnom glukozom u Ringerovoj otopini
- kombinacijom otopina za parenteralnu prehranu (aminokiseline, glukoza, elektroliti).

Vidjeti dio 6.2 za inkompatibilnosti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-198326235

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26.02.2015./13.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. siječnja 2024.

H A L M E D
18 - 01 - 2024
ODOBRENO