

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Levofloksacin Sandoz 5 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine za infuziju sadrži 5 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin hemihidrata).

Svaka vrećica od 50 ml otopine za infuziju sadrži 250 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin hemihidrata).

Svaka vrećica od 100 ml otopine za infuziju sadrži 500 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin hemihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine za infuziju sadrži 0,15 mmol (3,5 mg) natrija.

Svaka vrećica od 50 ml otopine za infuziju sadrži 7,76 mmol (178,4 mg) natrija.

Svaka vrećica od 100 ml otopine za infuziju sadrži 15,53 mmol (357,0 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, zelenkasto–žuta otopina, bez vidljivih čestica.

pH 4,3-5,3.

Osmolalnost 280-340 mosmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Levofloksacin Sandoz 5 mg/ml otopina za infuziju indicirana je za liječenje sljedećih infekcija u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- Akutni pijelonefritis i komplicirane infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4)
- Kronični bakterijski prostatitis
- Inhalacijski antraks (postekspozicijska profilaksa i liječenje (vidjeti dio 4.4)

Za gore navedene infekcije Levofloksacin Sandoz se smije primjenjivati samo kada se uporaba drugih antimikrobnih lijekova ne smatra prikladnom za početak liječenja.

- Izvanbolnički stečene pneumonije
- Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva

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

4.2. Doziranje i način primjene

Levofloksacin Sandoz otopina za infuziju se primjenjuje **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 Levofloksacin Sandoz 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 Levofloksacin Sandoz infuziju mogu se preporučiti sljedeće doze:

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

Indikacije	Dnevno doziranje (prema težini infekcije)	Ukupno trajanje liječenja¹ (prema težini infekcije)
Izvanbolnički stečena pneumonija	500 mg jedanput ili dvaput na dan	7 – 14 dana
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 kliničkom situaciji, ali je obično 2 do 4 dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

(klirens kreatinina ≤ 50 ml/min)

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

¹ Nakon hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonejske dijalize (engl. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) nisu potrebne dodatne doze.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

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

Starije osobe

U starijih bolesnika osoba 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

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

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

4.3. Kontraindikacije

Levofloksacin Sandoz otopina za infuziju ne smije se 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 i 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).

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.

Rizik od rezistencije

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

Rezistencija na fluorokinolone u *E. coli*, najčešćeg uzročnika infekcija mokraćnog sustava, različita je 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. Tijekom liječenja liječnik treba uzeti u obzir nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o liječenju antraksa.

Trajanje infuzije

Trebalo bi se pridržavati preporučenog vremena trajanja infuzije od najmanje 30 minuta za 250 mg ili 60 minuta za 500 mg Levofloksacin Sandoz 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 krvnoga tlaka može doći do cirkulatornog kolapsa. Ukoliko tijekom infuzije levofloksacinom (L-izomer ofloksacina) dođe do primjetnog pada krvnoga tlaka, infuziju treba odmah prekinuti.

Sadržaj natrija

50 ml vrećica:

Ovaj lijek sadrži 178,4 mg natrija po vrećici, što odgovara 8,92% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

100 ml vrećica:

Ovaj lijek sadrži 357,0 mg natrija po vrećici, što odgovara 17,85% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Tendinitis i ruptura tetiva

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje levofloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Bolest povezana s *Clostridium difficile*

Proljev, posebice ako je težak, dugotrajan i/ili krvav, tijekom ili nakon liječenja levofloksacinom (uključujući i nekoliko tjedana nakon liječenja), može biti simptom bolesti uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile*-proljev povezan s primjenom antibiotika (CDAD = *Clostridium difficile*-Associated Diarrhoea). 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 konvulzivni prag i potaknuti napadaje. Levofloksacin Sandoz otopina za infuziju je kontraindicirana u bolesnika s anamnezom epilepsije (vidjeti dio 4.3), a kao i kod primjene drugih kinolona, potreban je krajnji oprez u bolesnika sklonih konvulzijama 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 treba 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, moraju se nadzirati zbog moguće pojave hemolize.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Budući da se levofloksacin izlučuje uglavnom preko bubrega, dozu levofloksacina treba 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 već 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 bulozne reakcije kože

Zabilježeni su slučajevi teške bulozne reakcije kože poput Stevens – Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize kod primjene levofloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku prije nastavka liječenja ukoliko se pojave kožne reakcije i/ili reakcije na sluznici.

Disglukemija

Kao i kod svih kinolona, prijavljeni su poremećaji glukoze u krvi, uključujući oboje hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8), obično u bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljeni su i slučajevi hipoglikemijske kome. U osoba s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje glukoze u krvi.

Prevenција fotosenzibilizacije

Zabilježena je fotosenzibilizacija pri primjeni 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 koji uzimaju antagonistе vitamina K

Zbog mogućeg povećanja vrijednosti koagulacijskih testova (PT/INR) i/ili krvarenja u bolesnika liječenih levofloksacinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarin), treba kontrolirati koagulacijske vrijednosti kod istovremene primjene ovih lijekova (također 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, primjenu levofloksacina treba prekinuti 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 za produljenje QT intervala kao što su na primjer:

- urođeni sindrom dugog QT intervala
- istovremena primjena lijekova za koje se zna da produljuju QT interval (npr. antiaritmiци IA i III skupine, triciklički antidepressivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorigirani poremećaj ravnoteže elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija)

– srčana bolest (kao npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija)

Starije osobe i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju QT interval. Stoga se mora paziti kod primjene fluorokinolona, uključujući levofloksacin, u ovim populacijama (vidjeti dio 4.2 Starije osobe, 4.5, 4.8 i 4.9).

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

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

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

- za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom, 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.

Periferna neuropatija

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

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi nekroze jetre sve 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 mijastenije gravis

Fluorokinoloni, uključujući i levofloksacin, imaju aktivnost neuromuskularnog blokatora i mogu uzrokovati slabost mišića u bolesnika s mijastenijom gravis. Ozbiljne nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući smrtne ishode i potrebu za pomoć pri disanju bile su prijavljene kod bolesnika s mijastenijom gravis. Levfloksacin se ne preporučuje u bolesnika s poznatom anamnezom mijastenije gravis.

Poremećaji vida

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

Superinfekcija

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

Interakcija s laboratorijskim testovima

U bolesnika koji se liječe levofloksacinom, rezultati pretraga određivanja opijata u urinu mogu biti lažno pozitivni. Možda će biti potrebno potvrditi pozitivne rezultate pretraga s specifičnijim metodama za potvrđivanje opijata.

Levofloksacin može inhibirati rast *Mycobacterium tuberculosis* i stoga može dati lažno negativne rezultate bakterioloških testova prilikom postavljanja dijagnoze tuberkuloze.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na Levofloksacin Sandoz otopinu za infuziju

Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni protuupalni lijekovi

U kliničkom ispitivanju nisu nađene farmakokinetičke interakcije levofloksacina s teofilinom. Ipak, može doći do izrazitog sniženja praga cerebralnih napadaja kada se kinoloni uzimaju istovremeno 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 uzimao sam.

Probenecid i cimetidin

Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan učinak na eliminaciju levofloksacina. Cimetidin smanjuje bubrežni klirens levofloksacina (24 %), a probenecid (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, posebice u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Druge važne informacije

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

Učinak Levofloksacin Sandoz otopine za infuziju na druge lijekove

Ciklosporin

Poluvijek ciklosporina povećava se za 33 % pri istovremenoj primjeni s levofloksacinom.

Antagonisti vitamina K

U bolesnika liječenih levofloksacinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarin), zabilježena su povećanja vrijednosti testova koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenja, koja mogu biti teška. Stoga, testove koagulacije treba pratiti 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 za koje se zna da produljuju QT interval (npr. antiaritmici skupine 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 o ispitivanju u ljudi i zbog toga što eksperimentalni podaci sugeriraju rizik oštećenja zglobne hrskavice organizama 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 u majčino mlijeko. U nedostatku podataka iz ispitivanja u ljudi i zbog toga što eksperimentalni podaci sugeriraju na rizik oštećenja zglobne hrskavice organizama 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

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.

Učestalost navedenih nuspojava u tablici definirana je na sljedeći način:

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 procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Klasa organskog sustava	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
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 izlučivanja antidiuretskog hormona (<i>engl.</i> <i>syndrome of</i> <i>inappropriate</i> <i>secretion of</i> <i>antidiuretic</i> <i>hormone.</i> SIADH)
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	hipoglikemija, posebice u bolesnika sa šećernom bolesti (vidjeti dio 4.4)	hiperglikemija hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji*	nesanica	anksioznost stanje konfuzije nervoza	psihotične reakcije (npr. halucinacije, paranoja) depresija agitacija patološki snovi noćne more	psihotične reakcije -sa samo – ozljeđujućim ponašanjem, uključujući suicidalne ideje/misli ili pokušaje samoubojstva, (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja omaglica	somnolencija tremor disgeuzija	konvulzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) parastezije	periferna senzorna neuropatija (vidjeti dio 4.4) periferna senzornomotorna neuropatija, (vidjeti dio 4.4) parosmija uključujući anosmiju

				diskinezija ekstrapirimidalni poremećaji ageuzija sinkopa benigna intrakranijalna hipertenzija
Poremećaji oka *			poremećaji vida kao zamagljenje vida (vidjeti dio 4.4)	prolazni gubitak vida (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji uha i labirinta *		vertoglavica	tinitus	gluhoba oštećenje sluha
Srčani poremećaji* *			tahikardija palpitacije	ventrikularna tahikardija, koja može dovesti do srčanog aresta, ventrikularna aritmija i „torsade de pointes” zabilježena pretežno u bolesnika s rizikom od produljenja QT intervala, produljenje QT intervala na elektrokardiogram u (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9)
Krvožilni poremećaji* *	flebitis		hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		dispneja		bronhospazam alergijski pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	proljevi povraćanje mučnina	abdominalna bol dispepsija flatulencija		krvavi proljevi, koji u vrlo rijetkim slučajevima mogu upozoravati na

		konstipacija		enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4) pankreatitis
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 i fatalne slučajeve akutnog zatajenja jetre koji su zabilježeni kod primjene levofloksacina naročito u bolesnika s postojećom teškom bolešću (vidjeti dio 4.4) hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva^b		osip svrbež urtikarija hiperhidroza	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4), fiksna erupcija izazvana lijekom	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem fotosenzitivna reakcija (vidjeti dio 4.4) leukocitoklastični vaskulitis stomatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija mialgija	poremećaji tetiva (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) uključujući tendinitis (npr. Ahilova tetiva) mišićna slabost, što može biti od posebnog značaja	rabdomioliza ruptura tetive (npr. Ahilova tetiva) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). ruptura ligamenata ruptura mišića

			u bolesnika s mijastenijom gravis (vidjeti dio 4.4)	artritis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povišena razina kreatinina u krvi	akutno zatajenje bubrega (npr. zbog intersticijskog nefritisa)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene infuzije (bol, crvenilo)	astenija	pireksija	bol (uključujući bol u leđima, prsima i ekstremitetima)

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

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

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

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

Druge nuspojave povezane s primjenom fluorokinolona uključuju: napadaji porfirije u bolesnika koji boluju od porfirije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

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

Učinci na središnji živčani sustav uključujući stanje konfuzije, konvulzije, halucinacije i tremor zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

U slučaju predoziranja treba 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 antimikrobici, fluorokinoloni
ATK oznaka: J01MA12

Levofloksacin je sintetski antibiotik iz skupine 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 baktericidne aktivnosti levofloksacina ovisi o omjeru najveće koncentracije u serumu (C_{max}) ili površine ispod krivulje (AUC) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK).

Mehanizam rezistencije

Otpornost na levofloksacin može se razviti postepeno putem mutacija ciljnog mjesta oba tipa II topizomeraza, DNK girazi i topoizomerazi IV. Drugi mehanizmi rezistencije kao što su promjena barijere propusnosti (često kod *Pseudomonas aeruginosa*), kao i mehanizma efluks pumpi mogu utjecati na osjetljivost na levofloksacin. Zabilježena je i križna rezistencija između levofloksacina i drugih fluorokinolona. Zbog mehanizma djelovanja, u pravilu ne postoji križna rezistencija između levofloksacina i antibiotika drugih farmakoterapijskih skupina.

Granične vrijednosti

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

EUCAST kliničke granične vrijednosti MIK za levofloksacin (verzija 2.0, 2012-01-01)

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

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

² Može se javiti manji stupanj rezistencije na fluorokinolone (ciprofloksacin MIC 0,12-0,5 mg/l), ali nije dokazano da je ta rezistencija od kliničke važnosti za infekcije dišnog sustava uzrokovane *H. influenzae*.

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

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

dozu od 500 mg x 1 do 500 mg x 2.

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

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobne gram-pozitivne bakterije
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin <i>Staphylococcus saprophiticus</i> Streptococci, skupine C i G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobne gram-negativne bakterije
<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>
Anaerobne bakterije
<i>Peptostreptococcus</i>
Ostale
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla uzrokovati probleme
Aerobne gram-pozitivne bakterije
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> rezistentan na meticilin# Koagulaza-negativni <i>Staphylococcus spp.</i>
Aerobne gram-negativne bakterije
<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 mercrescens</i>
Anaerobne bakterije
<i>Bacteroides fragilis</i>
Inherentno rezistentne vrste
Aerobne gram-pozitivne bakterije
<i>Enterococcus faecium</i>

Staphylococcus aureus rezistentan 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 postignutom vršnom koncentracijom u plazmi unutar 1 - 2 sata. Apsolutna bioraspodivnost 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 je približno 100 l, nakon jednokratne i ponovljenih doza 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 slabi potencijal prodiranja u cerebrospinalnu tekućinu.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Nakon peroralne i intravenske primjene, levofloksacin se eliminira relativno sporo iz plazme ($t_{1/2}$: 6 – 8 sati). Izlučuje se 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 skupine bolesnika

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

Starije osobe

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

Spolne razlike

Zasebne analize za osobe muškog i ženskog spola 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 topoizomeraze II. Testovi *in vivo* (mikronukleus, izmjena sestrinskih kromatida, neplanirana sinteza DNK, dominantni letalni test) nisu pokazali nikakav genotoksični potencijal.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E507)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Levofloksacin Sandoz 5 mg/ml otopina za infuziju 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.

Stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije

Nakon rekonstitucije s 9 mg/ml otopinom natrijevog klorida (0,9%), 50 mg/ml otopinom glukoze (5%) i 25 mg/ml otopinom glukoze u Ringerovoj otopini (2,5%), dokazana kemijska i fizikalna stabilnost Levofloksacin Sandoz 5 mg/ml otopine za infuziju u primjeni je 8 sati pri sobnoj temperaturi i nije potrebno štititi od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi 2-8°C, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim septičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica od polietilena niske gustoće.

Veličine pakiranja:

1 x 50 ml, 5 x 50 ml, 10 x 50 ml, 20 x 50 ml

1 x 100 ml, 5 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema za primjenu:

1. Pregledajte vrećicu prije uporabe. Smije se koristiti samo ako je otopina bistra, zelenkasto-žute boje, bez vidljivih čestica.
2. Odljepite zaštitnu foliju.
3. Uvedite iglu dvostrukog lumena iz infuzijskog seta.
4. Objesite vrećicu na držač.

Tijekom infuzije nije potrebna zaštita od svjetlosti.

Levofloksacin Sandoz 5 mg/ml otopina za infuziju ne smije se miješati s drugim lijekovima osim sa sljedećim otopinama za infuziju:

Levofloksacin Sandoz 5 mg/ml otopina za infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama za infuziju:
natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%)
glukoza 50 mg/ml (5%)

glukoza 25 mg/ml u Ringerovoj otopini (2,5%)

Vidjeti dio 6.2 za inkompatibilnosti.

Samo za jednokratnu uporabu. Baciti neiskorištenu otopinu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-290574554

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11. studenoga 2015./ 04. kolovoza 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. kolovoz 2021.