SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vlofinox, 5 mg/ml, rastvor za infuziju

INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 5 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin, hemihidrata).

100 ml rastvora za infuziju sadrži 500 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin, hemihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

100 ml rastvora za infuziju sadrži 15,5 mmol (358 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar zelenkasto-žut izotoničan rastvor, pH vrednosti 4,3-5,3 i osmolalnosti od 285-310 mOsm/Kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Vlofinox, rastvor za infuziju, je indikovan kod odraslih u terapiji sledećih infekcija (videti odeljke 4.4. i 5.1):

- Akutni pijelonefritis i komplikovane infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4.)
- Hronični bakterijski prostatitis
- Inhalacioni antraks: profilaksa nakon ekspozicije i terapija (videti odeljak 4.4.)

U sledećim infekcijama, lek Vlofinox treba primenjivati samo kada se upotreba antibiotika, koji se uobičajeno preporučuju za terapiju ovih infekcija, smatra neodgovarajućom:
- vanbolnički stečena pneumonija,
- komplikovane infekcije kože i mekih tkiva.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične vodiče o odgovarajućoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Vlofinox, rastvor za infuziju, primenjuje se u vidu spore intravenske infuzije jednom ili dva puta dnevno. Doziranje zavisi od tipa i težine infekcije, kao i od osetljivosti patogenog uzročnika. Terapija lekom Vlofinox nakon početne intravenske primene može se nastaviti primenom odgovarajuće oralne doze u skladu sa Sažetkom karakteristika leka za film tablete i ako se smatra odgovarajućom za pacijenta. Usled biološke ekvivalentnosti parenteralnog i oralnog oblika, može se upotrebiti isti režim doziranja.

Doziranje
Preporučuje se sledeće doziranje leka Vlofinox, rastvor za infuziju:

Doziranje kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 50 ml/min)

Indikacije	**Dnevni režim doziranja** (prema težini bolesti)	**Ukupna dužina terapije**[1] (prema težini bolesti)
Vanbolnički stečena pneumonija	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7-14 dana
Akutni pijelonefritis	500 mg jednom dnevno	7-10 dana
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	500 mg jednom dnevno	7-14 dana
Hronični bakterijski prostatitis	500 mg jednom dnevno	28 dana
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7-14 dana
Inhalacioni antraks	500 mg jednom dnevno	8 nedelja

[1]Trajanje terapije uključuje intravensku i oralnu terapiju. Vreme prevođenja sa intravenske na oralnu terapiju zavisi od kliničke situacije, ali je uobičajeno od 2 do 4 dana.

Posebne grupe pacijenata
Oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min)

	Režim doziranja		
	250 mg/24 sata	**500 mg/24 sata**	**500 mg/12 sati**
Klirens kreatinina	prva doza: 250 mg	prva doza: 500 mg	prva doza: 500 mg
50-20 ml/min	zatim: 125 mg/24 sata	zatim: 250 mg/24 sata	zatim: 250 mg/12 sati
19-10 ml/min	zatim: 125 mg/48 sati	zatim: 125 mg/24 sata	zatim: 125 mg/12 sati
< 10 ml/min (uključujući hemodilajizu i CAPD)[1]	zatim: 125 mg/48 sati	zatim: 125 mg/24 sata	zatim: 125 mg/24 sata

[1]Nije potrebna primena dodatnih doza posle hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize (engl. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavati dozu pošto se levofloksacin ne metaboliše u jetri u značajnoj meri i uglavnom se izlučuje putem bubrega.

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata, osim ako se to ne nameće s obzirom na funkciju bubrega (videti odeljak 4.4 „Tendinitis i ruptura tetive" i „Produženje QT intervala").

Pedijatrijska populacija
Lek Vlofinox kontraindikovan kod dece i adolescenata u razvoju (videti odeljak 4.3).

Način primene
Lek Vlofinox, rastvor za infuziju, je namenjen samo za sporu intravensku infuziju; primenjuje se jednom ili dva puta dnevno. Vreme primene infuzije mora biti najmanje 60 minuta za dozu od 500 mg leka Vlofinox, rastvor za infuziju (videti odeljak 4.4).

Za informacije o inkompatibilnosti videti odeljak 6.2, a za kompatibilnost sa drugim rastvorima za infuziju videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Vlofinox, rastvor za infuziju, je kontraindikovana kod:

- pacijenata preosetljivih na levofloksacin ili bilo koji drugi hinolonski antibiotik, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- pacijenata koji boluju od epilepsije,
- pacijenata koji u anamnezi imaju poremećaje tetiva nastale usled primene fluorohinolona,
- dece ili adolescenata u razvoju,
- trudnica,
- dojilja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotrebu leka Vlofinox bi trebalo izbegavati kod pacijenata kod kojih su se ranije javile ozbiljne neželjene reakcije pri upotrebi lekova koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (videti odeljak 4.8). Lečenje ovih pacijenata lekom Vlofinox bi trebalo da se započne samo ako nema drugih terapijskih opcija i nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika (videti takođe odeljak 4.3).

Rizici od rezistencije (engl. methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)
Vrlo je verovatno da su meticilin-rezistentni sojevi S. aureusa otporni na delovanje fluorohinolona, uključujući levofloksacin. Zbog toga se ne preporučuje primena levofloksacina u terapiji MRSA infekcija koje su dijagnostikovane ili na koje se sumnja, osim u slučajevima laboratorijske potvrde osetljivosti mikroorganizama na dejstvo levofloksacina (i kada se iz nekih razloga ne mogu primenjivati antibiotici koji se uobičajeno propisuju u terapiji MRSA infekcija).

Rezistencija *E. coli* (najčešćeg patogena uključenog u infekcije urinarnog trakta) na fluorohinolone varira širom Evropske unije. Lekarima koji propisuju lek savetuje se da uzmu u obzir lokalnu prevalencu rezistencije *E. Coli*, prema fluorohinolonima.

Inhalacioni antraks
Levofloksacin se kod ljudi primenjuje na osnovu podataka o osetljivosti *Bacillus anthracis* dobijenim u *in vitro* uslovima i na osnovu podataka dobijenih sprovođenjem eksperimenata na životinjama, zajedno sa ograničenim rezultatima ispitivanja u kojima su učestvovali ljudi.
Primena leka treba da bude u skladu sa nacionalnim i/ili internacionalnim smernicama za terapiju antraksa.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije na lekove
Veoma retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih teških neželjenih reakcija na lek koje utiču na različite, ponekad i na više sistema u telu (mišićno-koštani, nervni, psihijatrijski i čula) prijavljeni su kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone, nezavisno od životnog doba i već postojećih faktora rizika. Primenu levofloksacina treba odmah prekinuti nakon prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije i pacijente treba savetovati da se obrate za savet svom lekaru.

Vreme trajanja infuzije
Preporučeno vreme trajanja infuzije je najmanje 60 minuta za 500 mg levofloksacina. Poznato je da se za vreme primene ofloksacina mogu javiti tahikardija i prolazni pad krvnog pritiska. U retkim slučajevima može doći do kolapsa usled izraženog pada krvnog pritiska. Ukoliko dođe do očiglednog pada krvnog pritiska tokom infuzione primene levofloksacina (*l*-izomera ofloksacina), treba odmah prekinuti sa primenom infuzije.

Tendinitis i rupture tetiva
Tendinitis i ruptura tetive (najčešće zahvata Ahilovu tetivu, ali može se javiti i na drugim), ponekad bilateralni, mogu se javiti već u periodu od 48 sati od početka terapije hinolonima ili fluorohinolonima, a prijavljeno je da se javljaju čak i do nekoliko meseci nakon prekida terapije. Rizik od tendinitisa i rupture tetiva povećan je kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata sa transplantiranim solidnim organima, pacijenata koji primaju dnevnu dozu od 1000 mg i kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu kortikosteroida.

Na prvi znak tendinitisa (npr. bolno oticanje, zapaljenje), treba prekinuti terapiju levofloksacinom i razmotriti drugu terapijsku opciju. Pogođeni ekstremitet(e) treba lečiti na odgovarajući način (npr. imobilizacija). Ukoliko se znaci tendinopatije pojave, ne treba koristiti kortikosteroide.

Mioklonus
Prijavljeni su slučajevi mioklonusa kod pacijenata koji primaju levofloksacin (videti odeljak 4.8). Rizik od mioklonusa je povećan kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, ako se doza levofloksacina ne prilagodi klirensu kreatinina. Terapiju levofloksacinom treba odmah prekinuti pri prvoj pojavi mioklonusa i započeti odgovarajuće lečenje.

Bolest povezana sa bakterijom Clostridium difficile
Dijareja, posebno ako je teška, uporna i/ili sa pojavom krvi, koja se pojavljuje tokom ili nakon terapije levofloksacinom (uključujući nekoliko nedelja nakon terapije) može biti simptom bolesti povezane sa *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile*-associated disease - CDAD). Može biti po težini blaga do životno ugrožavajuća pri čemu je najteži oblik pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.8). Zato je važno razmotriti mogućnost postojanja ovog oboljenja kod pacijenata koji imaju ozbiljnu dijareju koja se javlja tokom i po završetku terapije levofloksacinom. Ukoliko se sumnja na CDAD ili potvrdi dijagnoza, treba odmah prestati sa primenom leka Vlofinox i odmah započeti odgovarajuću terapiju bez odlaganja. U tom kliničkom stanju kontraindikovani su lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Pacijenti skloni epileptičnim napadima
Hinoloni mogu smanjiti prag za pojavu konvulzija i izazvati epileptični napad. Levofloksacin je kontraindikovan kod pacijenata sa epilepsijom u anamnezi (videti odeljak 4.3). Kao što je slučaj i sa ostalim hinolonima, potreban je krajnji oprez kod pacijenata koji su skloni epileptičnim napadima, ili kod istovremene primene sa aktivnim supstancama koje smanjuju prag za nastanak konvulzija, kao što je teofilin (videti odeljak 4.5). U slučaju pojave konvulzija (videti odeljak 4.8) treba prekinuti sa primenom levofloksacina.

Pacijenti sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
Pacijenti sa latentnim ili postojećim deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze mogu biti skloni hemolitičkim reakcijama kada su na terapiji hinolonskim antibioticima. Zbog toga, kod ovih pacijenata levofloksacin treba primenjivati sa oprezom zbog moguće pojave hemolize.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Budući da se levofloksacin izlučuje uglavnom putem bubrega, dozu leka Vlofinox treba prilagoditi kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2).

Reakcije preosetljivosti
Levofloksacin može da izazove ozbiljne reakcije preosetljivosti, sa mogućim smrtnim ishodom (npr. angioedem ili anafilaktički šok), koje se ponekad mogu javiti nakon početne doze leka (videti odeljak 4.8). Pacijenti treba odmah da prekinu sa terapijom i obrate se svom lekaru ili lekaru službe hitne medicinske pomoći kako bi dobili odgovarajuću stručnu pomoć.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži
Tokom primene levofloksacina uočene su teške neželjene reakcije na koži (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: takođe poznata kao *Lyell* sindrom), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Prilikom propisivanja terapije, pacijenta treba obavestiti o znakovima i simptomima teških reakcija na koži i treba ga pažljivo nadgledati. Ukoliko se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, treba odmah prekinuti primenu levofloksacina i razmotriti drugu terapiju. Ukoliko se kod pacijenta razvije ozbiljna reakcija kao što je SJS, TEN, DRESS ili AGEP pri primeni levofloksacina, terapija levofloksacinom se ne sme ponovo započeti.

Poremećaj metabolizma glukoze

Kao i tokom primene svih hinolona, zabeleženi su poremećaji koncentracije glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju, koje se češće javljaju kod starijih pacijenata, obično kod pacijenata sa dijabetesom koji su istovremeno na terapiji oralnim antidijabeticima (npr. glibenklamid) ili primaju insulin. Takođe, prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata sa dijabetesom, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.8).
Lečenje levofloksacinom treba odmah prekinuti ako pacijent prijavi poremećaj koncentacije glukoze u krvi i razmotriti terapiju drugim antibioticima koji nisu iz grupe fluorohinolona.

Prevencija fotosenzitivnosti
Prijavljeni su slučajevi pojave fotosenzitivnosti prilikom terapije levofloksacinom (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da se pacijenti nepotrebno ne izlažu jakom suncu ili veštačkim UV zracima (npr. kvarcne lampe, solarijumi) tokom terapije i 48 sati po završetku terapije levofloksacinom, kako bi se sprečile reakcije fotosenzitivnosti.

Pacijenti koji primaju antagoniste vitamina K
Zbog mogućeg povećanja vrednosti parametara koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenja kod pacijenata koji se leče kombinacijom levofloksacina i antagonista vitamina K (npr. varfarin), treba kontrolisati vrednosti parametara koagulacije ako se ovi lekovi primenjuju istovremeno (videti odeljak 4.5).

Psihotične reakcije
Psihotične reakcije zabeležene su kod pacijenata lečenih hinolonima, uključujući levofloksacin. U veoma retkim slučajevima one mogu napredovati u suicidalne misli i autodestruktivno ponašanje –ponekad nakon samo jedne doze levofloksacina (videti odeljak 4.8). U slučaju da se kod pacijenta razviju takve reakcije, treba prekinuti primenu levofloksacina odmah pri pojavi prvih znakova ili simptoma ovih reakcija i pacijenta treba uputiti da kontaktira svog lekara za savet. Treba razmotriti terapiju drugim antibioticima koji nisu iz grupe fluorohinolona i preduzeti odgovarajuće mere. Savetuje se oprez ukoliko se levofloksacin primenjuje kod psihotičnih pacijenata ili kod pacijenata sa psihijatrijskim oboljenjima u anamnezi.

Produžavanje QT intervala
Levofloksacin, kao i druge fluorohinolone, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata kod kojih postoji rizik od produžavanja QT intervala, kao u slučaju:
- sindroma kongenitalno produženog QT intervala,
- istovremene primene lekova koji produžavaju QT interval (npr. antiaritmici IA i III klase, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici),
- neregulisan poremećaj ravnoteže elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija),
- srčanih oboljenja (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija). Stariji pacijenti i žene mogu biti osetljivi na lekove koji produžavaju QT interval. Zato treba biti oprezan prilikom primene fluorohinolona, uključujući levofloksacin u ovim populacijama (videti odeljke 4.2 „Stariji pacijenti”; 4.5; 4.8 i 4.9).

Periferna neuropatija
Kod pacijenata na terapiji hinolonima i fluorohinolonima, zabeležena je pojava senzorne ili senzomotorne polineuropatije koja dovodi do parestezija, hipoestezije, dizestezije ili slabosti. Pacijente koji se leče levofloksacinom treba savetovati da obaveste svog lekara pre nastavka terapije ako se kod njih jave simptomi neuropatije kao što su bol, osećaj žarenja, bockanje, utrnulost ili slabost, kako bi se sprečila pojava potencijalno ireverzibilnog stanja (videti odeljak 4.8).

Hepatobilijarni poremećaji
Kod primene levofloksacina prijavljeni su slučajevi hepatične nekroze, pa čak i životno ugrožavajuće insuficijencije jetre, posebno kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima, kao što je sepsa (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da prekinu terapiju i obrate se lekaru ukoliko se pojave znakovi i simptomi oboljenja jetre kao što su anoreksija, žutica, tamno prebojen urin, pruritus ili osetljivost abdomena.

Egzacerbacije miastenije gravis
Fluorohinoloni, uključujući levofloksacin, blokiraju neuromuskularnu aktivnost što dovodi do pogoršanja slabosti mišića kod pacijenata sa miastenijom gravis. Nakon stavljanja leka u promet su prijavljene ozbiljne

neželjene reakcije, uključujući smrtni ishod i potrebu za respiratornom podrškom, koje su povezane sa primenom fluorohinolona kod pacijenata sa miastenijom gravis. Levofloksacin se ne preporučuje kod pacijenata sa miastenijom gravis u anamnezi.

Poremećaj vida
Ukoliko prilikom primene levofloksacina oslabi vid pacijenta ili dođe do bilo kakvog uticaja na oči, treba konsultovati oftalmologa (videti odeljke 4.7 i 4.8).

Superinfekcija
Upotreba levofloksacina, naročito ako je dugotrajna, može dovesti do povećanja broja rezistentnih mikroorganizama. Ako dođe do superinfekcije tokom terapije, treba preduzeti odgovarajuće mere.

Interferencije sa laboratorijskim testovima
Kod pacijenata koji su na terapiji levofloksacinom, određivanje opijata u urinu može dati lažno pozitivne rezultate. Možda će biti potrebno da se rezultat potvrdi osetljivijom metodom.
Levofloksacin može sprečiti rast *Micobacterium tuberculosis* i, zato, može dati lažno negativne rezultate u bakteriološkoj dijagnostici tuberkuloze.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/disfunkcija srčanih zalistaka
U epidemiološkim studijama nakon uzimanja fluorohinolona je prijavljen povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, naročito kod starijih pacijenata, kao i od regurgitacije aorte i mitralnog zaliska. Kod pacijenata koji primaju fluorohinolone prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad praćeni rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), kao i regurgitacija/disfunkcija bilo kog srčanog zaliska (videti odeljak 4.8).
Zbog toga fluorohinolone treba primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatskom bolešću u porodičnoj anamnezi, kao i kod pacijenata sa urođenom bolešću srčanih zalistaka ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju:
- za aneurizmu i disekciju aorte i regurgitaciju/disfunkciju srčanog zalistka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što je *Marfan*-ov sindrom, *Ehlers-Danlos*-ov sindrom, *Turner*-ov sindrom, *Behcet*-ova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis), ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularni poremećaji kao što su *Takayasu*-ov arteritis, arteritis džinovskih ćelija arterija, poznata ateroskleroza ili *Sjogren*-ov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/disfunkciju srčanog zalistka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik za aneurizmu i disekciju aorte i njenu rupturu može takođe biti povećan kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji sistemskim kortikosteroidima.
Pacijentima treba savetovati da se, u slučaju iznenadnog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa, odmah obrate lekaru u službi hitne medicinske pomoći.
Pacijente treba savetovati da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, ponovnog lupanja srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Akutni pankreatitis
Kod pacijenata koji koriste levofloksacin može se javti akutni pankreatitis. Pacijentima treba objasniti karakteristične simptome akutnog pankreatitisa. Pacijente kod kojih se javi mučnina, malaksalost, nelagodnost u abdomenu, akutni bol u abdomenu ili povraćanje treba hitno da se konsultuju sa lekarom. Ako se posumnja na akutni pankreatitis, terapiju levofloksacinom treba prekinuti; ako se potvrdi akutni pankreatitis, primenu levofloksacina ne treba nastavljati. Potreban je oprez kod pacijenata sa istorijom pankreatitisa (videti odeljak 4.8).

Poremećaji krvi
Tokom lečenja levofloksacinom može se razviti insuficijencija koštane srži, uključujući leukopeniju, neutropeniju, pancitopeniju, hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, aplastičnu anemiju ili agranulocitozu (videti odeljak 4.8). Ako se posumnja na bilo koji od ovih poremećaja krvi, treba pratiti krvnu sliku. U slučaju odstupanja u nalazima, treba razmotriti prekid lečenja levofloksacinom.

Sadržaj natrijuma
Ovaj lek sadrži 358 mg natrijuma u 100 ml rastvora za infuziju, što odgovara17,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu. Maksimalna dnevna doza ovog leka ekvivalentna je 35,8% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu i smatra se "visokim" sadržajem natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na lek Vlofinox

Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni antiinflamatorni lekovi
U kliničkom ispitivanju nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije levofloksacina sa teofilinom. Međutim, može doći do značajnog smanjenja praga za nastanak konvulzija prilikom istovremene primene hinolona sa teofilinom, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, ili drugim lekovima koji smanjuju taj prag. Koncentracije levofloksacina su za 13% veće u prisustvu fenbufena nego kada se levofloksacin primenjuje sam.

Probenecid i cimetidin
Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan uticaj na eliminaciju levofloksacina. Cimetidin smanjuje bubrežni klirens levofloksacina za 24%, a probenecid za 34%. To je zato što oba leka mogu da blokiraju tubularnu bubrežnu sekreciju levofloksacina. Međutim, malo je verovatno da će statistički značajne kinetičke razlike pri dozama ispitivanim u studiji biti klinički značajne.
Potreban je oprez kada se levofloksacin primenjuje istovremeno sa lekovima koji utiču na tubularnu bubrežnu sekreciju, kao što su probenecid i cimetidin, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Ostale važne informacije
U kliničkim farmakološkim ispitivanjima pokazano je da nije bilo nikakvih klinički značajnih promena u farmakokinetici levofloksacina, pri istovremenoj primeni sa kalcijum-karbonatom, digoksinom, glibenklamidom i ranitidinom.

Uticaj leka Vlofinox na druge lekove

Ciklosporin
Poluvreme eliminacije ciklosporina se povećava za 33% pri istovremenoj primeni sa levofloksacinom.

Antagonisti vitamina K
Povećane vrednosti parametara koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenje, koje može biti ozbiljno, zabeleženi su kod pacijenata koji su bili istovremeno lečeni levofloksacinom u kombinaciji sa antagonistima vitamina K (npr. varfarinom). Zbog toga je potrebno pratiti vrednosti parametara koagulacije kod pacijenata koji uzimaju antagoniste vitamina K (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji produžavaju QT interval
Levofloksacin, kao i druge fluorohinolone, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju lekove za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiartimike IA i III klase, triciklične antidepresive, makrolide, antipsihotike; videti odeljak 4.4 "Produžavanje QT intervala").

Ostale važne informacije
U studiji koja se bavila ispitivanjem farmakokinetičkih interakcija, levofloksacin nije pokazao uticaj na farmakokinetiku teofilina (koji je supstrat za CYP1A2), što znači da levofloksacin ne inhibira CYP1A2.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni levofloksacina kod trudnica su ograničeni. Studije sprovedene na životinjama nisu ukazale na direktna ili indirektna štetna dejstva koja se odnose na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Međutim, zbog nedostatka podataka o uticaju na ljude i zbog toga što eksperimentalni podaci ukazuju da fluorohinoloni mogu oštetiti hrskavicu nosećih zglobova u organizmu u razvoju, levofloksacin se ne sme primenjivati kod trudnica (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje
Levofloksacin je kontraindikovan za primenu kod dojilja. Nema dovoljno podataka o izlučivanju levofloksacina u majčino mleko; međutim, drugi fluorohinoloni se izlučuju u majčino mleko. Zbog nedostatka podataka o uticaju na ljude i zbog toga što eksperimentalni podaci ukazuju da fluorohinoloni mogu oštetiti hrskavicu nosećih zglobova organizma u razvoju, levofloksacin se ne sme primenjivati kod dojilja (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Plodnost
Levofloksacin ne izaziva oštećenje plodnosti i reproduktivnog sistema kod pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Vlofinox ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neke neželjene reakcije (npr. vrtoglavica/vertigo, pospanost, poremećaji vida) mogu oslabiti sposobnost pacijenta da se koncentriše i reaguje, pa samim tim predstavljaju opasnost u situacijama kada su te sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilom ili rukovanja mašinama).

4.8. Neželjena dejstva

Informacije o neželjenim dejstvima navedene u nastavku zasnivaju se na rezultatima kliničkih ispitivanja sprovedenih kod više od 8300 pacijenata i velikom iskustvu nakon stavljanja leka u promet.

Učestalosti neželjenih dejstava u ovoj tabeli su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	**Često** (≥ 1/100 do < 1/10)	**Povremeno** (≥ 1/1000 do < 1/100)	**Retko** (≥ 1/10000 do < 1/1000)	**Nepoznato** (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)
Infekcije i infestacije		Gljivična infekcija (uključujući infekciju kandidom), Rezistencija mikroorganizma		
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija, Eozinofilija	Trombocitopenija, Neutropenija	Insuficijencija koštane srži uključujući aplastičnu anemiju, pancitopeniju, agranulocitozu, hemolitičku anemiju
Poremećaji imunskog sistema			Angioedem, Hipersenzitivnost (videti odeljak 4.4)	Anafilaktički šok[a], Anafilaktoidne reakcije[a] (videti odeljak 4.4)
Endokrini poremećaji			Sindrom neadekvatnog	

			lučenja antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH)	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija	Hipoglikemija, posebno kod pacijenata sa dijabetesom, Hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4)	Hiperglikemija (videti odeljak 4.4)
*Psihijatrijski poremećaji**	Insomnija	Anksioznost, Stanje konfuzije, Nervoza	Psihotične reakcije (sa npr. halucinacijama, paranojama), Depresija, Agitacija, Neuobičajeni snovi, Noćne more, Delirijum	Psihotični poremećaji sa autodestruktivnim ponašanjem, uključujući suicidalne misli i dela (videti odeljak4.4), Manija, Panični napad
*Poremećaji nervnog sistema**	Glavobolja, Vrtoglavica	Pospanost, Tremor, Disgeuzija	Konvulzije (videti odeljke 4.3 i 4.4), Parestezije Poremećaji memorije	Periferna senzorna neuropatija (videti odeljak 4.4), Periferna senzomotorna neuropatija (videti odeljak 4.4), Parosmija sa anosmijom, Diskinezija, Ekstrapiramidalni poremećaj, Ageuzija, Sinkopa, Benigna intrakranijalna hipertenzija, Mioklonus, Neuralgija
*Poremećaji oka**			Poremećaji vida, kao što je zamagljen vid (videti odeljak 4.4)	Prolazni gubitak vida (videti odeljak 4.4), uveitis
*Poremećaji uha i labirinta**		Vertigo	Tinitus	Gubitak sluha, Oštećenje sluha
*Kardiološki poremećaji***			Tahikardija, Palpitacije	Ventrikularna tahikardija, što može dovesti do srčanog udara, Ventrikularna aritmija i *torsade de pointes* (prijavljeno pretežno kod

				pacijenata sa povećanim rizikom od produženja QT intervala), na EKG-u produžen QT interval (videti odeljke 4.4 i 4.9)
*Vaskularni poremećaji***	Flebitis (odnosi se samo na intravensku primenu)		Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja		Bronhospazam, Alergijski pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, Povraćanje, Nauzeja	Abdominalni bol, Dispepsija, Nadutost, Konstipacija		Dijareja – hemoragična, koja u veoma retkim slučajevima može da ukazuje na enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4), Pankreatitis (videti odeljak 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje vrednosti enzima jetre (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	Povećana koncentracija bilirubina u krvi		Žutica i teško oštećenje jetre, uključujući smrtne slučajeve sa akutnom insuficijencijom jetre, prvenstveno kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima (videti odeljak 4.4) Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva[b]		Osip, Pruritus, Urtikarija, Hiperhidroza	Reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) (videti odeljak 4.4). Fiksne eruptivne promene na koži povezane sa uzimanjem leka (engl. *Fixed drug eruption*)	Toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, Eritema multiforme, Fotosenzitivnost (videti odeljak 4.4), Leukocitoklastični vaskulitis, Stomatitis Hiperpigmentacija kože Akutna generalizovana eksantematozna pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.4)
Poremećaji		Artralgija,	Poremećaji tetiva	Rabdomioliza,

*mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva**		Mijalgija	(videti odeljke 4.3 i 4.4) uključujući i tendinitis (npr. Ahilova tetiva), Mišićna slabost koja može biti posebno važna kod pacijenata koji boluju od miastenije gravis (videti odeljak 4.4)	Ruptura tetiva (npr. Ahilova tetiva) (videti odeljke 4.3 i 4.4), Ruptura ligamenata, Ruptura mišića, Artritis
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Povećanje koncentracije kreatinina u krvi	Akutna insuficijencija bubrega (npr. zbog intersticijalnog nefritisa)	
*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene**	Reakcija na mestu primene (bol, crvenilo) (odnosi se samo na intravensku primenu)	Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima i ekstremitetima)
[a]anafilaksa i anafilaktoidna reakcija se nekada mogu javiti već posle prve doze [b]mukokutane reakcije se nekada mogu javiti već posle prve doze				

Ostale neželjene reakcije koji su povezane sa primenom fluorohinolona uključuju:

- napade porfirije kod pacijenata koji boluju od porfirije *Veoma retke slučajeve produženih (do nekoliko meseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje utiču na nekoliko, ponekad i više klasa sistema organa i čula (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetiva, artralgija, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, napade panike, depresiju i suicidalne ideje), oslabljeno pamćenja i koncentracija i oštećenje čula sluha, vida, ukusa i mirisa), prijavljeni su pri upotrebi hinolona i fluorohinolona, u nekim slučajevima bez obzira na već postojeće faktore rizika (videti odeljak 4.4). **Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad sa rupturom kao komplikacijom (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom), kao i regurgitacija/disfunkcija bilo kog srčanog zaliska prijavljeni su kod pacijenata koji primaju fluorohinolone (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
i-mejl: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U skladu sa toksikološkim ispitivanjima sprovedenim na životinjama i kliničko-farmakološkim ispitivanjima sprovedenim sa supraterapijskim dozama, najvažniji znakovi koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacinom u obliku rastvora za infuziju su poremećaji centralnog nervnog sistema poput konfuzije, vrtoglavice, poremećaja svesti i konvulzije, produženje QT intervala.
CNS efekti u koje spadaju stanje konfuzije, konvulzije, halucinacije i tremor, su zabeležene tokom post marketinškog praćenja.
U slučaju predoziranja treba sprovesti simptomatsko lečenje. Potrebno je uraditi EKG zbog mogućeg produženja QT intervala. Hemodijaliza, uključujući peritonealnu dijalizu i CAPD, nisu efikasne u uklanjanju levofloksacina iz organizma. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA12

Levofloksacin je sintetski antibakterijski lek iz grupe fluorohinolona i predstavlja S (-) enantiomer racemske supstance ofloksacin.

Mehanizam dejstva
Kao fluorohinolonski antibiotik, levofloksacin deluje na kompleks DNK-DNK giraze i topoizomerazu IV.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike
Stepen baktericidne aktivnosti levofloksacina zavisi od odnosa maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) ili vrednosti površine ispod krive (AUC) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

Mehanizam rezistencije
Rezistencija na levofloksacin nastaje postupno kroz nekoliko koraka, mutacijama ciljnog mesta u obe forme topoizomeraze II, DNK giraze i topoizomeraze IV. Drugi mehanizmi nastanka rezistencije, kao što su propustljivost barijera (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluks mehanizmi, takođe, mogu uticati na osetljivost bakterija na levofloksacin.
Uočeno je postojanje ukrštene rezistencije između levofloksacina i drugih fluorohinolona. Zbog mehanizma dejstva, generalno ne postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih grupa antibiotika.

Granične MIC vrednosti
Granične vrednosti MIC (minimalne inhibitorne koncentracije) za levofloksacin, preporučene od strane EUCAST, koje razdvajaju osetljive od osetljivih mikroorganizama povećane izloženosti, kao i osetljive mikroorganizme povećane izloženosti od rezistentnih su prikazane u sledećoj tabeli za izmerene vrednosti MIC (mg/l).

EUCAST kliničke granične vrednosti MIK za levofloksacin (verzija 15.0, 2025-01-01):

Patogen	**Osetljivi**	**Rezistentni**
Enterobacteriales	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Streptococcus spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus groups A, B, C, G	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Enterococcus spp.1	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Helicobacter pylori	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Pasteurella spp.	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
Aerococcus sanguinicola and *A. urinae*[1,2]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Kingella kingae	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Aeromonas spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Vibrio spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Bacillus spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Bacillus anthracis	≤ 0,001 mg/l	> 0,5 mg/l
Brucella melitensis	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
[1] samo za nekomplikovane infekcije urinarnog trakta [2] osetljivost se može zaključiti na osnovu osetljivosti na ciprofloksacin		

Prevalenca rezistencije može za pojedine sojeve varirati geografski i vremenski, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno kad se leče teške infekcije. Ukoliko je potrebno, treba potražiti savet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalenca rezistencije takva da se primena leka kod bilo koje vrste infekcije može dovesti u pitanje.

Uobičajeno osetljive vrste

Aerobne Gram-pozitivne bakterije
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus osetljivi na meticilin
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, grupa C i G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aerobne Gram-negativne bakterije
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Anaerobne bakterije
Peptostreptococcus

Ostale
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Aerobne gram-pozitivne bakterije
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin#
Koagulaza negativne *Staphylococcus spp*

Aerobne Gram-negativne bakterije
Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Anaerobne bakterije
Bacteroides fragilis

Prirodno rezistentni sojevi

Aerobne Gram-pozitivne bakterije
Enterococcus faecium

#Meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* vrlo verovatno poseduje korezistenciju na fluorohinolone, uključujući i levofloksacin.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Oralno primenjen levofloksacin, resorbuje se brzo i potpuno; maksimalne koncetracije u plazmi postižu se unutar 1-2 sata. Apsolutna bioraspoloživost je 99 -100%.
Hrana ima mali uticaj na resorpciju levofloksacina.
Stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar prvih 48 sati nakon primene500 mg jednom ili dva puta dnevno.

Distribucija
Približno 30-40% levofloksacina se vezuje za proteine u serumu.
Srednji volumen distribucije levofloksacina je približno 100 l nakon pojedinačnih i ponovljenih doza od 500 mg, pokazujući široku distribuciju u telesnim tkivima.

Prodiranje u tkiva i telesne tečnosti:
Pokazano je da levofloksacin prodire u bronhijalnu sluzokožu, tečnost koja oblaže epitel, alveolarne makrofage, plućno tkivo, kožu (tečnost u mehurićima), tkivo prostate i urin. Međutim, levofloksacin slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost.

Biotransformacija
Levofloksacin se u veoma maloj meri metaboliše, a njegovi metaboliti su desmetil-levofloksacin i levofloksacin N-oksid. Ti metaboliti čine manje od 5% doze izlučene putem urina. Levofloksacin je stereohemijski stabilan i ne podleže hiralnoj inverziji.

Eliminacija

Nakon oralne i intravenske primene, levofloksacin se izlučuje relativno sporo iz plazme (t½: 6-8 sati). Izlučuje se primarno putem bubrega (> 85% primenjene doze).
Srednja vrednost prividnog ukupnog klirensa levofloksacina posle primene pojedinačne doze od 500 mg iznosi 175±29,2 ml/min.
Nema velikih razlika u farmakokinetici levofloksacina nakon intravenske i oralne primene, što upućuje da se oralna i intravenska primena mogu zameniti jedna drugom.

Linearnost
Levofloksacin pokazuje linearnu farmakokinetiku u doznom rasponu od 50 mg do 1000 mg.

Posebne populacije

Farmakokinetika kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega
Oštećena funkcija bubrega utiče na farmakokinetiku levofloksacina. Slabljenjem funkcije bubrega smanjuju se renalna eliminacija i klirens, a poluvreme eliminacije se povećava kao što je prikazano u tabeli, u nastavku:

Farmakokinetika nakon jedne oralne doze od 500 mg kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

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

Farmakokinetika kod starijih pacijenata
Nema značajnih razlika u farmakokinetici levofloksacina između starijih i mlađih pacijenata, osim onih povezanih sa razlikama u klirensu kreatinina.

Razlike u odnosu na pol
Odvojene analize kod pacijenata muškog i ženskog pola pokazale su male ili zanemarljive razlike u farmakokinetici levofloksacina u odnosu na pol. Nema dokaza da su te razlike u osnosu na pol klinički značajne.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci pokazuju da ne postoji posebna opasnost po ljude. Podaci su dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti jedne doze, toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenog potencijala i toksičnosti na reproduktivni sistem i razvoj.
Levofloksacin ne utiče na plodnost i reprodukciju kod pacova, a jedini uticaj na fetus bio je kasnije sazrevanje kao rezultat toksičnosti kod skotne ženke.
Levofloksacin nije indukuvao mutaciju gena kod bakterija ili u ćelijama sisara, ali je indukuvao hromozomske promene u ćelijama pluća kineskog hrčka *in vitro*. Ovi uticaji mogu biti pripisani inhibiciji topoizomeraze II. *In vivo* testovi (mikronukleus, izmena sestrinskih hromatida, nepravilna sinteza DNK, dominantni letalni testovi) nisu pokazali bilo kakav genotoksični potencijal.
Studije na miševima, pokazale su da levofloksacin ima fototoksično delovanje samo pri veoma velikim dozama. Levofloksacin nije pokazao bilo kakav genotoksični potencijal u ispitivanjima fotomutagenosti, a smanjio je razvoj tumora u ispitivanjima fotokarcinogenosti.
Kao i drugi fluorohinoloni, levofloksacin ispoljava uticaje na hrskavicu (stvaranje ispupčenja i udubljenja) kod pacova i pasa. Ti nalazi su izraženiji kod mladih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Rastvor za infuziju levofloksacina ne treba mešati sa heparinom ili alkalnim rastvorima (npr. natrijum-hidrogenkarbonat). Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja (perforiranja gumenog zatvarača): upotrebiti odmah (videti odeljak 6.6).

Rok upotrebe nakon razblaživanja:
Razblaživanje nije potrebno pre primene.

Za razblaženi rastvor (2,5 mg/ml), rastvorima za infuziju navedenim u tački 6.6, pokazana je fizičko-hemijska stabilnost 4 sata na temperaturi do 30 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta lek treba odmah primeniti nakon otvaranja. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Pre upotrebe, rastvor pregledati na prisustvo čestica. Samo bistri rastvori bez vidljivih čestica se mogu upotrebiti.
Rastvor leka koristiti odmah nakon perforecije čepa. Nije potrebna zaštita od svetlosti u toku primene leka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od stakla tipa I, zapremine 100 ml, zatvorena sivim brombutil gumenim poklopcem i aluminijumskom kapicom sa plastičnim *flip-off* poklopcem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca sa 100 ml rastvora za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Vlofinox rastvor za infuziju se mora upotrebit odmah nakon perforacije gumenog zatvarača da bi se sprečila kontaminacija bakterijama. Nije potrebno štititi lek od svetlosti tokom same primene infuzije.
Ovaj lek namenjen je samo za jednokratnu upotrebu.
Pre upotrebe, rastvor pregledati na prisustvo čestica. Samo bistri rastvori bez vidljivih čestica se mogu upotrebiti.
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Mešanje sa drugim rastvorima za infuziju:
Lek Vlofinox, rastvor za infuziju, je kompatibilan sa sledećim rastvorima za infuziju:
- Natrijum hlorid 9 mg/ml (0,9%).
- Glukoza 50 mg/ml (5%).
- Glukoza 25 mg/ml (2,5%) u Ringerovom rastvoru.
- kombinovani rastvori za parenteralnu ishranu (amino kiseline, glukoza, elektroliti)

Za podatke o inkompatibilnosti, videti odeljak 6.2.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000040633 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.02.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.