

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Alvolamid[®], 5 mg/mL, rastvor za infuziju
INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca od 100 mL rastvora za infuziju sadrži 500 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin, hemihidrata).

1 mL rastvora za infuziju sadrži 5 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin, hemihidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum (u obliku natrijum-hlorida).

1 mL rastvora za infuziju sadrži 0,15 mmol (3,54 mg) natrijuma (u obliku natrijum-hlorida).

Jedna boca sa 100 mL rastvora za infuziju sadrži 15,40 mmol (354,20 mg) natrijuma (u obliku natrijum-hlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar rastvor zelenkastožute boje bez prisustva mehaničkih nečistoća.

pH: 4,5 – 5,1

Osmolalnost: 290 mOsmol/Kg ± 5%

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Alvolamid, rastvor za infuziju, je indikovano 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 Alvolamid treba koristiti samo kada se upotreba antibiotika, koji se uobičajeno preporučuju za inicijalnu terapiju ovih infekcija, smatra neodgovarajućom:

- Vanbolnička stečena pneumonija
- Komplikovana infekcija kože i mekih tkiva

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

4.2. Doziranje i način primene

Lek Alvolamid, rastvor za infuziju, se primenjuje 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 Alvolamid nakon početne intravenske primene može se nastaviti primenom odgovarajuće oralne doze u skladu sa SPC-em za film tablete i ako se smatra odgovarajućom za pacijenta. Usled bioekvivalentnosti parenteralnog i oralnog oblika, može se upotrebiti isti režim doziranja.

Doziranje

Preporučuje se sledeće doziranje leka Alvolamid, rastvor za infuziju:

Doziranje kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 50 mL/min)

Indikacije	Dnevni režim doziranja (prema težini bolesti)	Ukupna dužina lečenja ¹ (prema težini bolesti)
Vanbolnička 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
Komplikovana infekcije kože i mekih tkiva	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7-14 dana
Inhalacioni antraks	500 mg jednom dnevno	8 nedelja

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

Posebne populacije

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 hemodijalizu i CAPD) ¹	zatim: 125 mg/48 sati	zatim: 125 mg/24 sata	zatim: 125 mg/24 sata

¹Nije potrebna primena dodatnih doza posle hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize (CAPD)

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu jer se levofloksacin ne metaboliše u jetri u značajnoj meri i uglavnom se ekskretuje 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 Alvolamid je kontraindikovao kod dece i adolescenata u razvoju (videti odeljak 4.3).

Način primene

Lek Alvolamid, 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 500 mg leka Alvolamid, rastvor za infuziju (videti odeljak 4.4).

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

4.3. Kontraindikacije

Levofloksacin se ne sme primenjivati kod:

- pacijenata koji su preosetljivi na aktivnu supstancu, bilo koji hinolonski antibiotik ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- pacijenata koji boluju od epilepsije,
- pacijenata koji u istoriji bolesti imaju poremećaje tetiva nastale usled primene fluorohinolona,
- dece ili adolescenata u razvoju,
- trudnica,
- dojilja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu levofloksacina treba izbegavati kod pacijenata kod kojih su se ranije javila ozbiljna neželjena dejstva prilikom primene lekova koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (videti odeljak 4.8).

Lečenje tih pacijenata levofloksacinom sme se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti, kao i nakon pažljive procene odnosa korist/rizik (videti odeljak 4.3).

Rizici od rezistencije

Vrlo je verovatno da su meticilin-rezistentni sojevi *S. aureusa* otporni na delovanje fluorohinolona, pa samim tim i na levofloksacin. Iz tog razloga se ne preporučuje primena levofloksacina kod MRSA infekcija koje su dijagnostikovane ili na koje se sumnja, osim u slučajevima laboratorijske potvrde osetljivosti mikroorganizama na dejstvo levofloksacina (ili kada se iz nekih razloga ne mogu primenjivati antibiotici koji su uobičajeno propisani za lečenje MRSA infekcija).

Rezistencija *E.coli* (najčešćeg patogena urinarnog trakta) na fluorohinolone varira širom Evropske unije. Lekarima koji propisuju lek savetuje se da uzmu u obzir lokalnu prevalencu *E. Coli* kao i rezistenciju prema fluorohinolonom.

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

Prijavljeni su veoma retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje utiču na različite organske sisteme, a ponekad i na više njih (poremećaji mišićno-koštanog sistema, poremećaji nervnog sistema, psihijatrijski poremećaji i poremećaji čula) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone nezavisno od životnog

doba i prethodno prisutnih faktora rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije, primenu levofloksacina treba odmah prekinuti, a pacijentima savetovati da se obrate za savet svom lekaru.

Vreme trajanja infuzije

Preporučeno vreme trajanja infuzije je najmanje 60 minuta za primenu 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 infuzije primene levofloksacina (l-izomera ofloksacina), treba odmah prekinuti sa primenom infuzije.

Tendinitis i rupture tetiva

Tendinitis i ruptura tetive (naročito ali ne i isključivo se odnosi na Ahilovu tetivu), ponekad bilateralni, mogu se pojaviti već u prvih 48 sati terapije levofloksacinom, 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 uzimaju dnevnu dozu od 1000 mg i kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu kortikosteroida.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolno oticanje, zapaljenje), treba prekinuti terapiju levofloksacinom i razmotriti mogućnost druge terapije. Zahvaćeni ekstremitet treba lečiti na odgovarajući način (npr. imobilizacija). U slučaju pojave znakova tendinopatije, ne treba koristiti kortikosteroide.

Bolest povezana sa *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 levofloksacina i odmah započeti odgovarajuću terapiju bez odlaganja. U tom kliničkom stanju kontraindikovani su lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Pacijenti skloni epileptičnim napadima

Hinoloni mogu sniziti prag za pojavu konvulzija i izazvati epileptični napad. Levofloksacin je kontraindikovan kod pacijenata sa epilepsijom u istoriji bolesti. Kao što je slučaj i sa ostalim hinolonima, potreban je krajnji oprez kod pacijenata koji su skloni epileptičnim napadima, kao što su pacijenti sa postojećim lezijama centralnog nervnog sistema, ili oni koji se istovremeno leče fenbufenom i sličnim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, ili lekovima koji snižavaju prag pojave cerebralnih napada, kao što je teofilin (videti odeljak 4.5.). U slučaju pojave konvulzivnih napada, 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 se leče hinolonima. 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, kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega treba prilagoditi dozu leka Alvolamid (videti odeljak 4.2).

Reakcije preosetljivosti

Levofloksacin može da izazove ozbiljne reakcije preosetljivosti, sa mogućim smrtnim ishodom (npr. angioedem ili anafilaktički šok), koje se mogu javiti i nakon inicijalne doze leka (videti odeljak 4.8). Pacijenti treba odmah da prekinu sa terapijom i obrate se lekaru 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) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), 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 ili DRESS pri primeni levofloksacina, terapija levofloksacinom se ne sme ponovo započeti.

Poremećaj metabolizma šećera

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 koncentracije glukoze u krvi i razmotriti terapiju drugim antibioticima koji nisu iz grupe fluorohinolona.

Prevenција 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. kvarne 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 ti lekovi primenjuju istovremeno (videti odeljak 4.5.).

Psihoteične reakcije

Psihoteične 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 psihoteičnih 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 I i III klase, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotici),
- poremećaj ravnoteže elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija),
- srčanih oboljenja (npr. srčane insuficijencije, infarkta miokarda, bradikardija)

Stariji pacijenti i žene mogu biti osetljivi na lekove koji produžavaju QT interval. Zato treba biti oprezan prilikom primene fluorohinolona (levofloksacina) u ovim populacijama (videti odeljke 4.2, „Stariji pacijenti”, 4.5, 4.8, 4.9).

Periferna neuropatija

Prijavljeni su slučajevi senzorne ili senzo-motorne polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, dizesteziju ili slabost mišića kod pacijenata koji su na terapiji hinolonima i fluorohinolonima. Pacijente koji su na terapiji levofloksacinom treba savetovati da pre nastavka lečenja obaveste svog lekara ako se jave simptomi neuropatije, kao što su bol, osećaj žarenja, bockanje, utrnulost ili slabost, kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (videti odeljak 4.8).

Hepatobilijarni poremećaji

Kod primene levofloksacina prijavljeni su slučajevi hepatičke nekroze, pa čak i životno ugrožavajuće insuficijencije jetre, posebno kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima, kao što je sepsa (videti odeljak 4.8). Pacijenti treba da prekinu terapiju i kontaktiraju lekara ukoliko dođe do pojave znaka i simptoma oboljenja jetre kao što su anoreksija, žutica, taman 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. Postmarketinški su prijavljene ozbiljne neželjene reakcije, uključujući smrt i respiratorne probleme, koje su povezane sa primenom fluorohinolona kod pacijenata sa miastenijom gravis. Levofloksacin se ne preporučuje kod pacijenata sa poznatom istorijom miastenije gravis.

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, stoga, 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 aneurizmatском 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* 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, novog početka lupanja srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Akutni pankreatitis

Kod pacijenata koji uzimaju levofloksacin može se javiti akutni pankreatitis. Pacijente treba obavestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Pacijenti koji imaju mučninu, malaksalost, nelagodnost u stomaku, akutni bol u stomaku ili povraćanje treba hitno pregledati. Ako postoji sumnja na akutni pankreatitis, terapiju levofloksacinom treba prekinuti; ako se potvrdi, terapiju ne treba ponovo započeti. Oprez se savetuje kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi (videti odeljak 4.8).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

1 mL rastvora za infuziju sadrži 0,15 mmol (3,54 mg) natrijuma (u obliku natrijum-hlorida).

Jedna boca sa 100 mL rastvora za infuziju sadrži 15,40 mmol (354,20 mg) natrijuma (u obliku natrijum-hlorida). Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na lek Alvolamid

Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni antiinflamatorni lekovi

U kliničkom ispitivanju nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije levofloksacina sa teofilinom. Međutim, može doći do značajnog sniženja praga za nastanak konvulzija prilikom istovremene primene hinolona sa teofilinom, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, ili drugim lekovima koji snižavaju taj prag.

U prisustvu fenbufena, koncentracije levofloksacina su za 13% veće nego kad 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 bubrežnu tubularnu sekreciju levofloksacina. Međutim, statistički značajne kinetičke razlike pri dozama ispitivanim u studiji nisu bile klinički važne.

Oprez se savetuje kada se levofloksacin primenjuje istovremeno sa lekovima koji utiču na tubularnu bubrežnu ekskreciju, kao što su probenecid i cimetidin, posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega.

Ostale važne informacije

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

Uticaj leka Alvolamid 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 i antagonistima vitamina K (npr. varfarinom). Zbog toga je potrebno pratiti vrednosti 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. antiaritmike IA i III klase, triciklične antidepresive, makrolide, antipsihotike; videti odeljak 4.4 "Produžavanje QT intervala").

Ostale relevantne 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

Ograničeni su podaci o upotrebi levofloksacina kod trudnica. Reproductivne studije na životinjama nisu ukazale na direktne ili indirektno štetne efekte (videti odeljak 5.3). Međutim, zbog nedostatka podataka

ispitivanja na ljudima i zbog opasnosti od oštećenja hrskavice nosećih zglobova organizma u razvoju koje mogu izazvati fluorohinoloni, levofloksacin se ne sme primenjivati kod trudnica (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Levofloksacin je kontraindikovano za primenu kod dojilja. Nema dovoljno podataka o ekskreciji levofloksacina u majčino mleko; međutim, ostali fluorohinoloni se ekskretuju u majčino mleko. U nedostatku podataka o uticaju na ljude i zbog opasnosti od oštećenja hrskavice nosećih zglobova organizma u razvoju koje mogu izazvati fluorohinoloni, levofloksacin se ne sme primenjivati kod dojilja (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Plodnost

Levofloksacin ne izaziva oštećenje ploda i reproduktivnog sistema kod pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće informacije zasnivaju se na rezultatima kliničkih ispitivanja na više od 8300 pacijenata i velikom postmarketinškom iskustvu.

Učestalost se definiše na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100, \leq 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000, \leq 1/100$), retko ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$), veoma retko ($\leq 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe neželjene reakcije su navedene od najozbiljnijih do najblažih.

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>		Gljivična infekcija (uključujući kandidu), Rezistencija mikroorganizama		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Leukopenija, Eozinofilija	Trombocitopenija, Neutropenija	Pancitopenija, Agranulocitoza, Hemolitička anemija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Angioedem, Hipersenzitivnost (videti odeljak 4.4)	Anafilaktički šok ^a , Anafilaktoidne reakcije ^a (videti odeljak 4.4)

<i>Endokrini poremećaji</i>			Sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona(engl. <i>Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIAD</i>)	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		Anoreksija	Hipoglikemija, posebno kod osoba sa dijabetesom Hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4)	Hiperglikemija (videti odeljak 4.4)
<i>Psihijatrijski poremećaji*</i>	Insomnija	Anksioznost, Konfuzna stanja, Nervoza	Psihotične reakcije (sa halucinacijama, paranojama), Depresija, Agitacija, Neuobičajen snovi, Noćne more, Delirijum	Psihotični poremećaji sa autodestruktivnim ponašanjem, uključujući suicidalne misli i dela (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji nervnog sistema*</i>	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
<i>Poremećaji oka*</i>			Poremećaji vida, kao što je zamagljen vid(videti odeljak 4.4),	Prolazni gubitak vida (videti odeljak 4.4), uveitis
<i>Poremećaji uha i labirinta*</i>		Vertigo	Tinitus	Gubitak sluha, Oštećenje sluha
<i>Kardiološki poremećaji **</i>			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)
<i>Vaskularni poremećaji **</i>	Flebitis (odnosi se samo na intravensku primenu)		Hipotenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Dispneja		Bronhospazam, Alergijski pneumonitis

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	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)
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Povećane vrednosti enzima jetre (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	Povećana koncentracija bilirubina		Žutica i teško oštećenje jetre, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom sa akutnom insuficijencijom jetre koji su prijavljeni kod primene levofloksacina, posebno kod pacijenata sa teškom osnovnom bolešću (videti odeljak 4.4), Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva^b</i>		Osip, Pruritus, Urtikarija, Hiperhidroza	Reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS) (videti odeljak 4.4), Fiksne eruptivne promene na koži povezane sa uzimanjem leka (engl. <i>Fixed drug eruption</i>)	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, Eritema multiforme, Fotosenzitivnost (videti odeljak 4.4), Leukocitoklastični vaskulitis, Stomatitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*</i>		Artralgija, Mijalgija	Poremećaji tetiva (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)	Rabdomioliza, Ruptura tetiva (npr. Ahilova tetiva), (videti odeljke 4.3 i 4.4), Ruptura ligamenata, Ruptura mišića, Artritis
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Povećanje koncentracije kreatinina u krvi	Akutna insuficijencija bubrega (npr. zbog intersticijalnog nefritisa)	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*</i>	Reakcija na mestu primene (bol, crvenilo) (odnosi se samo na intravensku primenu)	Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima i ekstremitetima)

^aanafilaksa i anafilaktoidna reakcija se mogu javiti već posle prve doze

^bmukokutane reakcije se nekada mogu javiti već posle prve doze

Drugi neželjeni efekti koji su u vezi sa primenom fluorohinolona uključuju i:

- napadi porfirije kod pacijenata koji boluju od porfirije.

* Veoma retki slučajevi 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, depresija, umor, oslabljeno pamćenje, poremećaji spavanja 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prema ispitivanjima toksičnosti na životinjama i kliničkim farmakološkim studijama sa suprat terapijskim dozama, najvažniji znaci koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacinom su poremećaji centralnog nervnog sistema poput konfuzije, vrtoglavice, poremećaja svesti i konvulzija, produženje QT intervala.

Dejstva na CNS koja uključuju konfuzno stanje, konvulzije, halucinacije i tremor, su zabeležene tokom post marketinškog praćenja.

U slučaju predoziranja treba započeti 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 sistemska primenu, fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA12

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

Mehanizam delovanja

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 površine ispod krive (PIK) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK).

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 je propustljivost barijera (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluks mehanizmi, takođe, mogu uticati na osetljivost prema levofloksacinu.

Zabeleženo je postojanje ukrštene rezistencije između levofloksacina i drugih fluorohinolona. Zbog mehanizma dejstva, generalno ne postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih grupa antibiotika.

Granične MIK vrednosti

Granične vrednosti MIK (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 MIK (mg/L).

EUCAST kliničke granične vrednosti MIK za levofloksacin (verzija 10.0, 2020-01-01):

Patogen	Osetljivi	Rezistentni
Enterobacterales	≤ 0,5 mg/L	>1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negative staphylococci	≤0,001 mg/L	>1 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/L	>2 mg/L
Streptococcus groups A, B, C, G	≤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> and <i>urinae</i> ²	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
PK-PD granične vrednosti (koje nisu vezane za vrstu)	≤0,5 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 meticilin-rezistentne*
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

Inherentni 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 se brzo i potpuno resorbuje i postiže maksimalne koncentracije u plazmi za oko 1-2 sata. Apsolutna bioraspoloživost je 99 - 100%.

Hrana ima mali uticaj na resorpciju levofloksacina.

Ravnotežna koncentracija se postiže unutar prvih 48 sati nakon primene 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

Distribucija

Oko 30-40% levofloksacina se vezuje za proteine u serumu.

Srednji volumen distribucije levofloksacina je oko 100 L nakon pojedinačnih i ponovljenih doza od 500 mg, pokazujući široku distribuciju u telesnim tkivima.

Prodiranje u tkiva i telesne tečnosti

Levofloksacin prodire u bronhijalnu mukozu, kroz epitel, u alveolarne makrofage, kožu, prostatu i u urin. Međutim, levofloksacin teško prolazi u cerebro-spinalnu tečnost.

Biotransformacija

Levofloksacin se veoma malo meri metaboliše, a njegovi metaboliti su desmetil-levofloksacin i levofloksacin N-oksidi. Ti metaboliti čine manje od 5% doze izlučene putem urina. Levofloksacin je stereochemijski stabilan i ne podleže hiraloj inverziji.

Eliminacija

Nakon oralne i intravenske primene, levofloksacin se izlučuje relativno sporo iz plazme ($t_{1/2}$: 6-8 sati). Izlučuje se primarno putem bubrega (> 85 % primenjene doze).

Srednja vrednost ukupnog klirensa levofloksacina posle primene pojedinačne doze od 500 mg iznosi $175 \pm 29,2$ 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 prati linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 50 do 1000 mg.

Posebne populacije

Farmakokinetika kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega

Narušena funkcija bubrega utiče na farmakokinetiku levofloksacina. Slabljenjem funkcije bubrega smanjuju se bubrežna eliminacija i klirens, a poluvreme eliminacije raste kao što je prikazano u tabeli u nastavku teksta (farmakokinetika nakon doze od 500 mg kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom):

Cl_{cr} (mL/min)	<20	20-49	50-80
C_R (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 polne razlike u farmakokinetici levofloksacina. Nema pokazatelja da su te polne razlike klinički važne.

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, kancerogenog potencijala i toksičnosti na reproduktivni sistem i razvoj.

Levofloksacin ne utiče na plodnost i reprodukciju kod pacova, a jedini uticaj na plod bio je kasnije sazrevanje kao rezultat toksičnosti kod skotne ženke.

Levofloksacin nije indukovao mutaciju gena kod bakterija ili u ćelijama sisara, ali je indukovao 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 fototoksičnu aktivnost 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 ostali fluorohinoloni, levofloksacin ispoljava uticaj 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;
hlorovodonična kiselina 5N (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 ne treba mešati sa drugim lekovima osim onim navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene boce: 3 godine.

Rok upotrebe van spoljnog pakovanja: 3 dana (u uslovima sobnog osvetljenja).

Rok upotrebe nakon perforacije gumenog čepa: iskoristiti odmah (u roku od 3 sata).

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaženja: Nakon razblaženja, pripremljeni rastvor za infuziju treba odmah upotrebiti. Ukoliko se odmah ne upotrebi, vreme čuvanja i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Pre upotrebe rastvor vizuelno proveriti. Može se koristiti samo bistar rastvor bez prisustva čestica.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je providna boca zapremine 100 mL, od bezbojnog stakla tip I sa gumenim čepom i aluminijumskom kapicom i plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih boca i Uputstvo za lek.

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

Levofloksacin rastvor za infuziju treba odmah iskoristiti (u toku prva 3 sata) nakon perforacije gumenog čepa, kako bi se izbegla bakterijska kontaminacija. Nije potrebno štititi lek od svetlosti tokom same primene infuzije.

Ovaj lek je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Nakon otvaranja, neupotrebljenu količinu leka je potrebno odbaciti.

Pre upotrebe rastvor vizuelno proveriti. Može se koristiti samo bistar rastvor, zelenkasto-žute boje, koji je praktično bez prisustva čestica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Mešanje sa drugim rastvorima za infuziju:

Lek Alvolamid, rastvor za infuziju, je kompatibilan sa sledećim rastvorima:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida,
- 5% rastvor glukoze,
- 2,5% rastvor glukoze u Ringer-ovom rastvoru.

Videti inkompatibilnosti u odeljku 6.2.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O., Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457637 2023 59010 007 000 515 021 04 001

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

Datum prve dozvole: 21.05.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.01.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.