

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Levofloxacin Altan, 5 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za infuziju sadrži 5 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin, hemidrata).

Jedna kesica sa 100 mL rastvora za infuziju sadrži 500 mg levofloksacina (u obliku levofloksacin, hemidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 100 mL rastvora za infuziju sadrži 900 mg natrijum-hlorida (što odgovara 15,4 mmol natrijuma).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar rastvor zelenožute boje sa pH između 4-5,4 i osmolarnosti od 285-330 mOsm/L.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Levofloxacin Altan rastvor za infuziju, indikovano je kod odraslih u terapiji sledećih infekcija:

- Vanbolnička pneumonija
- Komplikovana infekcija kože i mekih tkiva

Za gore navedene infekcije, lek Levofloxacin Altan, treba koristiti samo kada se upotreba antibiotika, koji se uobičajeno preporučuju za inicijalnu terapiju ovih infekcija, smatra odgovarajućom.

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Lek Levofloxacin Altan, 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 Levofloxacin Altan, 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 bioekvivalentnosti parenteralog i oralnog oblika, može se upotrebiti isti režim doziranja.

Doziranje:

Preporučuje se sledeće doziranje leka Levofloxacin Altan, rastvor za infuziju:

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

Indikacije	Dnevni režim doziranja (prema težini bolesti)	Ukupna dužina lečenja¹ (prema težini bolesti)
Vanbolnička pneumonija	500 mg jednom ili dva puta dnevno	7 - 14 dana
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

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 grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min)

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

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

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu pošto 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 Levofloxacin Altan je kontraindikovan kod dece i adolescenata u razvoju (videti odeljak 4.3).

Način primene

Lek Levofloxacin Altan, 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 Levofloxacin Altan, rastvor za infuziju (videti odeljak 4.4).

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

4.3. Kontraindikacije

Lek Levofloxacin Altan rastvor za infuziju, ne smeju uzimati:

- pacijenti koji su preosetljivi na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi hinolon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- pacijenti koji boluju od epilepsije,
- pacijenti koji u istoriji bolesti imaju poremećaje tetiva nastale usled primene fluorohinolona,
- deca ili adolescenati u razvoju,
- trudnice,
- dojilje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotrebu leka Levofloxacin Altan treba izbegavati kod pacijenata kod kojih su se pojavile ozbiljne neželjene reakcije prilikom ranije upotrebe proizvoda koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (videti odeljak 4.8). Lečenje ovih pacijenata lekom Levofloxacin Altan treba započeti jedino u odsustvu alternativnih tretmana i posle pažljive procene odnosa koristi i rizika (videti odeljak 4.3).

Rizici od rezistencije

Vrlo je verovatno da su meticilin-rezistentni sojevi *S. aureusa* (MRSA) otporni na delovanje fluorohinolona, pa samim tim i na levofloksacin. Iz tog razloga se ne preporučuje primena levofloksacina kod MRSA infekcija

koje su dijagnostifikovane 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 propisuju 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 fluorohinolonima.

Inhalacioni antraks: Primena levofloksacina kod ljudi je bazirana na podacima *in vitro* osetljivosti *Bacillus anthracis*, podacima zabeleženim 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.

Produžene, onesposobljujuće i potencijalno ireverzibilna ozbiljna neželjena dejstva

Veoma retki slučajevi produženih (mogu trajati mesecima i godinama), onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neljenih dejstava mogu pogoditi različite, ponekad višestruke telesne sisteme (muskuloskeletni, nervni, psihijatrijski i čulni) prijavljeni su kod pacijenata koji primaju hinolone i fluorohinolone, nezavisno od njihovih godina i postojećih faktora rizika. Terapiju levofloksacinom treba odmah prekinuti, na prvi znak ili simptom bilo kog ozbiljnijeg neželjenog dejstva, a pacijente treba posavetovati da se obrate lekaru, koji im je prepisao levofloksacin, za savet.

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 infuzione primene levofloksacina (l-izomera ofloksacina), treba odmah prekinuti sa primenom infuzije.

Tendinitis i rupture tetiva

Tendinitis i ruptures tetiva (najčešće zahvata Ahilovu tetivu, ali može se javiti i na drugim), ponekad bilateralne, mogu se javiti u roku od 48 sati od početka tretmana sa hinolonima ili fluorohinolonima, a dešavalo se i da se pojave i do nekoliko meseci nakon prestanka lečenja. Rizik od pojave tendinitisa i ruptures tetive povećan je kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pacijenata sa transplantacijom čvrstih organa i onih koji istovremeno primaju kortikosteroide. Samim tim treba izbeći istovremenu upotrebu kortikosteroida. Na prvi znak tendinitisa (npr. bolno oticanje, zapaljenje), lečenje lekom Levofloxacinom Altan treba prekinuti i razmotriti drugu terapiju. Pogođeni ekstremitet/ekstremitete treba tretirati na odgovarajući način (npr. imobilizacija). Ukoliko se znaci tendinitisa pojave, ne treba koristiti kortikosteroide.

Bolest povezana sa *Clostridium difficile*

Proliv, posebno težak, uporan i/ili krvav, koji se pojavljuje tokom ili nakon lečenja levofloksacinom (uključujući i nekoliko nedelja nakon prestanka terapije), može biti simptom bolesti povezane sa *Clostridium difficile*. Ozbiljnost bolesti povezane sa *Clostridium difficile* može biti od veoma blage do životno ugrožavajuće, čiji je najteži oblik pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.8). Zbog toga je važno ispitati postojanje ovog oboljenja kod osoba koje imaju ozbiljnu dijareju koja se javlja tokom i po završetku terapije levofloksacinom. Ukoliko se posumnja na pseudomembranozni kolitis, treba odmah prestati sa primenom leka Levofloxacinom Altan i odmah započeti sa primenom odgovarajućih mera i specifičnom terapijom. 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 (videti odeljak 4.3). Kao što je slučaj i sa ostalim hinolonima, potreban je krajnji oprez kod pacijenata koji su skloni epileptičnim napadima, ili pacijenata koji su na terapiji lekovima koji snižavaju prag pojave cerebralnih napada, kao što je teofilin (videti odeljak 4.5). U slučaju pojave konvulzivnih napada (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 hinolonima. Zbog toga, kod ovih pacijenata levofloksacin treba primenjivati sa oprezom zbog moguće pojave hemolize.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Budući da se levofloksacin izlučuje uglavnom putem bubrega, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega treba prilagoditi dozu leka Levofloxacinom Altan (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 da se obrate lekaru kako bi dobili odgovarajuću stručnu pomoć.

Ozbiljne kožne neželjene reakcije

Tokom primene levofloksacina uočene su teške kožne neželjene reakcije uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, *Lyell*-ov sindrom), *Stevens Johnson*-ov sindrom (SJS) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti životno ugrožavajuće i sa smrtnim ishodom (videti

odeljak 4.8). Pri propisivanju terapije, pacijente treba obavestiti o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija i treba ih pažljivo nadgledati. Ukoliko se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, treba odmah prekinuti primenu levofloksacina i razmotriti drugu terapiju. Ukoliko je pacijent razvio ozbiljnu reakciju kao što je SJS, TEN ili DRESS pri primeni levofloksacina, lečenje levofloksacinom se ne sme ponovo započeti kod tog pacijenta.

Poremećaj metabolizma glukoze

Kao i tokom primene svih hinolona, zabeležen je poremećaj glukoze u krvi. Prijavljene su obe: hipoglikemija i hiperglikemija, obično kod pacijenata koji boluju od dijabetesa koji su istovremeno na terapiji oralnim antidijabeticima (npr. glibenklamid) ili primaju insulin. Takođe, prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata koji boluju od dijabetesa, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.8).

Primenu leka Levofloxacin Altan treba prekinuti odmah ako se primeti poremećaj glukoze u krvi i treba 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 ne izlažu nepotrebno 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 antagonist vitamina K

Zbog mogućeg povećanja vrednosti parametara koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenja kod pacijenata koji su na terapiji kombinacijom levofloksacina i antagonista vitamina K (npr. varfarin), treba kontrolisati vrednosti parametara koagulacije ako se ti 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 preći u suicidalne misli i autodestruktivno ponašanje – ponekad nakon samo jedne doze levofloksacina (videti odeljak 4.8). Ako pacijenti razviju takve reakcije, potrebno je prekinuti primenu levofloksacina pri prvim znacima ili simptomima takvih reakcija i pacijenatima savetovati da se obrate za savet lekaru koji im je propisao lek. 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 bolestima 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),
- poremećaj ravnoteže elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezija),
- 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 primenu levofloksacina, u ovim populacijama (videti odeljke 4.2 *Stariji pacijenti*, 4.5, 4.8 i 4.9).

Periferna neuropatija

Slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koja dovodi do parestezija, hipestezija, disestezija ili slabost, prijavljeni su kod pacijenata koji primaju hinolone i fluorohinolone. Pacijente koji su na terapiji lekom levofloxacin treba posavetovati da obaveste svog lekara pre nastavka terapije ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, peckanje, utrnulost ili slabost, da bi se sprečila potencijalna ireverzibilna stanja (videte 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). Pacijenti treba da prekinu terapiju i kontaktiraju lekara ukoliko dođe do pojave znaka ili 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 mijastenijom gravis. Postmarketinški su prijavljene ozbiljne neželjene reakcije, uključujući smrt i ozbiljne respiratorne probleme, koji su povezani 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 se pojave bilo kakvi očni problemi, treba konsultovati očnog lekara (videti odeljke 4.7 i 4.8).

Superinfekcija

Primena levofloksacina, posebno 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, zbog toga, može dati lažno negativne rezultate u bakteriološkoj dijagnostici tuberkuloze.

Aneurizma, disekcija aorte i regurgitacija/nesposobnost srčanog zaliska

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, uglavnom kod starijih pacijenata, kao i regurgitacija aortnih i mitralnih zalistaka, nakon uzimanja fluorohinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovani rupturom (uključujući smrtne ishode) i regurgitacija/nesposobnost bilo kog srčanog zaliska prijavljeni su kod pacijenata na terapiji fluorohinololima (videti odeljak 4.8).

Zbog toga se fluorohinoloni smeju primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatском bolešću u porodičnoj anamnezi ili kongenitalnom 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 predisponirajuća stanja:

- za aneurizmu i disekciju aorte kao i regurgitaciju/nesposobnost srčanog zaliska (npr. bolest vezivnog tkiva kao što je *Marfan*-ov sindrom ili *Ehlers-Danlos*-ov sindrom, *Turner*-ov sindrom, *Behçet*-ova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis,) ili dodatno,
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularna bolest kao *Takayasu*-ov arteritis ili arteritis džinovskih ćelija poznat kao arteroskleroza ili *Sjörgen*-ov sindrom) ili dodatno,
- za regurgitaciju/nesposobnost srčanog zaliska (npr. infektivni endokarditis).

Rizik za aneurizmu i disekciju aorte, kao i njenu rupturu može biti povećan kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima.

Pacijentima treba savetovati da se u slučaju iznenadnog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa odmah obrate lekaru u hitnoj medicinskoj službi.

Pacijentima treba savetovati da zatraže hitnu medicinsku pomoć u slučajevima akutne dispneje, nove pojave palpitacija ili razvoja edema u abdomenu ili donjih ekstremiteta.

Lek Levofloxacin Altan sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži 15,4 mmol (354,2 mg) natrijuma po dozi. 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 levofloksacin

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 relevantne 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 Levofloxacin Altan 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 na terapiji 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 eksperimentalnih podataka koji ukazuju na rizik od oštećenja hrskavice nosećih zglobova organizma u razvoju koje mogu izazvati fluorohinoloni, levofloksacin se sme primenjivati kod trudnica (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Lek Levofloksacino Altan je kontraindikovano za primenu kod dojilja. Nema dovoljno podataka o ekskreciji levofloksacina u mleko; međutim, ostali fluorohinoloni se ekskretuju u mleko. U nedostatku podataka o uticaju na ljude i zbog eksperimentalnih podataka koji ukazuju na rizik od oštećenja hrskavice nosećih zglobova organizma u razvoju koje mogu izazvati fluorohinoloni, levofloksacin 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 Levofloksacino Altan ima mali 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 kad su te sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama).

4.8. Neželjena dejstva

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

Učestalost neželjenih dejstava je prikazana unutar svake klase sistema organa, prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe neželjene reakcije su navedene od najozbiljnijih do najblažih.

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

Sistem organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $<$ $1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>		Gljivična infekcija (uključujući i 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 neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
<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 (npr. halucinacije, paranoja) Depresija Agitacija Čudni snovi Noćne more Delirijum	Psihotične reakcije sa autodestruktivnim ponašanjem, uključujući suicidalne misli ili pokušaji suicida (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji nervnog Sistema*</i>	Glavobolja, Vrtoglavica	Pospanost Tremor Disgeuzija	Konvulzije (videti odeljke 4.3 i 4.4), Parestezije Oštećenje 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	Zujanje u ušima (tinnitus)	Gubitak sluha Oštećenje sluha

<i>Kardiološki poremećaji**</i>			Tahikardija, Palpitacije	Ventrikularna tahikardija, što može dovesti do srčanog udara Ventrikularna aritmija i <i>Torsade de pointes</i> (zabeležni prvenstveno kod pacijenata sa faktorima rizika za pojavu produženja QT intervala), Produžeb QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljke 4.4 i 4.9)
<i>Vaskularni poremećaji**</i>	<i>Primenjivo samo za i.v. primenu:</i> Flebitis		Hipotenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Dispneja		Bronhospazam, Alergijski pneumonitis
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja Povraćanje Mučnina	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

<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Povećane vrednosti enzima jetre (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	Povećane vrednosti bilirubina		Žutica i teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve otkazivanja jetre sa smrtnim ishodom, primarno kod pacijenata sa teškim već postojećim oboljenjem (videti odeljak 4.4) Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva^b</i>		Osip Pruritus Urtikarija Hiperhidroza	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (videti odeljak 4.4), Fiksirana erupcija izazvana lekom	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> 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 mijastenije 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>		Porast kreatinina u krvi	Akutna insuficijencija bubrega (npr. zbog intersticijskog nefritisa)	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*</i>	<i>Primenjivo samo za i.v. primenu:</i> Reakcija na mestu primene (bol, crvenilo)	Astenija	Pireksija	Bol (uključujući bol u leđima, grudima i ekstremitetima)

^a anafilaksa i anafilaktoidna reakcija se mogu ponekad pojaviti već posle prve doze

^b mukokutane reakcije se nekada mogu javiti već posle prve doze

Druga neželjena dejstva povezana sa primenom fluorohinolona uključuju:

- napade porfirije kod pacijenata koji boluju od porfirije.

*Veoma retki slučajevi dugotrajnih (do nekoliko meseci ili godina), onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija koji pogađaju nekoliko (često i više njih) sistema organa i čula (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u ekstremitetima, smetnje u hodu, neuropatije povezane sa parestezijama, depresija, umor, oštećenje memorije, poremećaj spavanja i poremećaj čula sluha, vida, ukusa i mirisa) prijavljeni su tokom upotrebe hinolona ili fluorohinolona, u nekim slučajevima bez obzira na postojeće faktore rizika (videti odeljak 4.4).

** Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovani rupturom (uključujući smrtno ishode) i regurgitacija/neposobnost bilo kog srčanog zaliska prijavljeni su kod pacijenata na terapiji fluorohinolonima (videti odeljak 4.8).

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

U skladu sa toksikološkim ispitivanjima na životinjama ili kliničko-farmakološkim ispitivanjima sprovedenim sa supraterepijskim dozama, najvažniji znakovi koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja lekom Levofloksacino Altan su poremećaji centralnog nervnog sistema poput konfuzije, vrtoglavice, poremećaja svesti i konvulzija, produženje QT intervala.

CNS efekti, u koje spadaju konfuzno stanje, konvulzije, halucinacije i tremor, su zabeležene tokom postmarketinškog 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.

Mehanizmi delovanja

Kao fluorohinolonski antibakterijski lek, levofloksacin deluje na kompleks DNK-DNK giraze i topoizomerazu IV.

PK/DP odnos

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 se postiže korak po korak, tako što dolazi do mutacija ciljnim mestima u obe topoizomeraze tip II, DNK girazi i topoizomerazi IV. Drugi mehanizmi rezistencije, kao što su propustljivost barijere (uobičajeno kod bakterije *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizmi efluksa, takođe mogu da utiču na osetljivost bakterija na levofloksacin.

Postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih fluorohinolona. Zbog mehanizma dejstva, generalno ne postoji ukrštena rezistencija između levofloksacina i drugih klasa antibakterijskih lekova.

Granične MIK vrednosti

Granične vrednosti MIK za levofloksacin preporučene od strane EUCAST, razdvajaju osetljive od intermedijarno osetljivih mikroorganizama, kao i intermedijarno osetljive mikroorganizme od rezistentnih.

Vrednosti MIK testiranja (mg/L) su date u tabeli.

EUCAST kliničke granične vrednosti MIK za levofloksacin (verzija 10,0; 2020-01-01):

Patogen	Osetljivi	Rezistentni
Enterobacterales	$\leq 0,5$ mg/L	> 1 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,001$ mg/L	> 1 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 0,5$ mg/L	> 1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negative staphylococci	$\leq 0,001$ mg/L	> 1 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 mg/L	≤ 4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	$\leq 0,001$ mg/L	> 2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ mg/L	$> 0,06$ mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ mg/L	$> 0,125$ mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola and urinae</i> ²	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L
<i>Aeromonas spp.</i>	$\leq 0,5$ mg/L	> 1 mg/L

Grnične vrednosti koje nisu vezane za vrstu	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
¹ 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

Inherentno 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 serumske proteine.

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, epitelijalnu tečnost, alveolarne makrofage, plućno tkivo, kožu, prostate i u urin. Međutim, levofloksacin slabo prolazi u cerebrospinalnu tečnost.

Biotransformacija

Levofloksacin se veoma malo 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 eliminiše 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 pokazuje linearnu farmakokinetiku u doznom rasponu od 50 mg do 1000 mg.

Posebne populacije

Farmakokinetika kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom

Oštećenja 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 (farmakokinetika nakon doze od 500 mg kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom):

Cl_{cr} (mL/min)	<20	20-49	50-80
Cl_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

Odvvojene 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, karcinogenog potencijala i toksičnosti na reproduktivni sistem i razvoj.

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

Levofloksacin ne indukuje mutaciju gena kod bakterija ili u ćelijama sisara, ali indukuje hromozomske promene u ćelijama pluća kineskog hrčka *in vitro*. Ovi efekti mogu biti pripisani inhibiciji topoizomeraze II. *In vivo* testovi (mikronukleus test, test razmene sestrinskih hromatida, neplanirana sinteza DNK, testovi dominantno letalnih mutacija) nisu pokazali bilo kakav genotoksični potencijal.

Studije na miševima, nakon intravenske i oralne primene levofloksacina, pokazale su da levofloksacin ima fototoksičnu aktivnost samo pri veoma visokim 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 efekte 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 (za podešavanje pH)
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvor za infuziju levofloksacina ne treba mešati sa heparinom ili alkalnim rastvorima (na primer natrijum-hidrogenkarbonat).
Ovaj lek se ne treba mešati sa drugim lekovima osim onim navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci.

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

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperature do 30°C.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Pre upotrebe rastvor vizuelno proveriti. Može se koristiti samo bistar rastvor, zelenožute boje, bez prisustva čestica.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je PVC kesa sa portom za konekciju sa sistemom za primenu (port se sastoji od PVC ekstenzije, adaptera od Makrolona 2858, hlorbutil čepa, aluminijumske kapice i PP zaštitne kapice) i portom za dodavanje leka (port se sastoji od PVC ekstenzije, adaptera od Makrolona 2858).

Kesa je prekrivena troslojnim filmom koji se sastoji od metaliziranog PET/PP/PE, i u njoj se nalazi: 500 mg levofloksacina u 100 mL rastvora za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 50 kesa i Upustvo za lek.

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

Lek Levofloxacin Altan rastvor za infuziju, treba odmah iskoristiti nakon vađenja iz originalnog pakovanja. Obavezno je štititi lek od svetlosti tokom same primene infuzije. Pre upotrebe rastvor vizuelno proveriti. Može se koristiti samo bistar rastvor, zelenožute boje, bez prisustva čestica.

Ovaj lek kompatibilan sa sledećim rastvorima za infuziju:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida
- 5% rastvor glukoze - injekcije
- 2,5% rastvor glukoze u Ringer-ovom rastvoru
- Kombinovani rastvori za parenteralnu ishranu (amino kiseline, glukoza, elektroliti)

Rok upotrebe leka u kombinaciji sa različitim rastvorima je do 8 sati na temperaturi do 25°C.
Za inkompatibilnosti videti odeljak 6.2.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

LIFE PHARMA DOO, Beogradskog Bataljona 4, Beograd-Čukarica

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

515-01-05487-17-002

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

29.12.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2021.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00097-2023-8-003 od 19.07.2023.