

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levofloksacin B. Braun 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 5 mg levofloksacina (v obliki levofloksacina hemihidrata).

Ena 100 ml plastenka vsebuje 500 mg levofloksacina (v obliki levofloksacina hemihidrata).

Ena 50 ml plastenka vsebuje 250 mg levofloksacina (v obliki levofloksacina hemihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

100 ml plastenka vsebuje 15,4 mmol (354 mg) natrija

50 ml plastenka vsebuje 7,7 mmol (177 mg) natrija

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

bistra, zelenkasto-rumena raztopina

pH: 4,5–5,5.

osmolalnost: 279–307 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levofloksacin B. Braun je indicirano pri odraslih za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- pljučnica, pridobljena v domačem okolju
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv

Za zgoraj navedene okužbe se lahko zdravilo Levofloksacin B. Braun uporablja le, če uporaba protibakterijskih zdravil, ki so običajno priporočena za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna.

- pielonefritis in zapletene okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)
- kronični bakterijski prostatitis
- inhalacijski vranični prisad: zaščita po izpostavitvi in zdravljenje bolezni (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati je treba uradne smernice glede ustrezne uporabe protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levofloksacin B. Braun raztopina za infundiranje se daje s počasno intravensko infuzijo enkrat ali dvakrat na dan. Odmerjanje je odvisno od vrste in resnosti okužbe ter občutljivosti domnevnega povzročitelja. Zdravljenje začeto z intravenskim zdravilom Levofloksacin B. Braun se lahko zaključi z ustrežno peroralno obliko v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila za filmsko obložene tablete in kot se za posameznega bolnika oceni, da je primerno. Glede na bioekvivalenco parenteralne in peroralne oblike lahko uporabite enako odmerjanje.

Odmerjanje

Za odmerjanje zdravila Levofloksacin B. Braun veljajo naslednja priporočila:

Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 50 ml/min)

	Režim dnevnega odmerjanja (glede na resnost bolezni)	Skupno trajanje zdravljenja¹ (glede na resnost bolezni)
pljučnica, pridobljena v domačem okolju	500 mg enkrat ali dvakrat na dan	7–14 dni
pielonefritis	500 mg enkrat na dan	7–10 dni
zapletena okužba sečil	500 mg enkrat na dan	7–14 dni
kronični bakterijski prostatitis	500 mg enkrat na dan	28 dni
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg enkrat ali dvakrat na dan	7–14 dni
inhalacijski vranični prisad	500 mg enkrat na dan	8 tednov

¹ Trajanje zdravljenja vključuje intravensko in peroralno zdravljenje. Čas do prehoda z intravenskega na peroralno zdravljenje je odvisen od kliničnega stanja, vendar je običajno od 2 do 4 dni.

Posebne populacije

Okvara ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min)

	Režim odmerjanja		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Očistek kreatinina	<i>prvi odmerek: 250 mg</i>	<i>prvi odmerek: 500 mg</i>	<i>prvi odmerek: 500 mg</i>
50–20 ml/min	<i>nato: 125 mg/24 h</i>	<i>nato: 250 mg/24 h</i>	<i>nato: 250 mg/12 h</i>
19–10 ml/min	<i>nato: 125 mg/48 h</i>	<i>nato: 125 mg/24 h</i>	<i>nato: 125 mg/12 h</i>
< 10 ml/min (vključno s hemodializo in CAPD) ¹	<i>nato: 125 mg/48 h</i>	<i>nato: 125 mg/24 h</i>	<i>nato: 125 mg/24 h</i>

¹ Dodatni odmerki po hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) niso potrebni.

Okvara jeter

Prilaganje odmerka ni potrebno, ker se levofloksacin v jetrih ne presnavlja v pomembni meri in se v glavnem izloča skozi ledvice.

Starejša populacija

Starejšim odmerka ni treba prilagoditi, razen kolikor je potrebno glede na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4 "Tendinitis in pretrganje tetive" in "Podaljšanje intervala QT").

Pediatrična populacija

Zdravilo Levofloksacin B. Braun je kontraindicirano pri otrocih in odraščajočih mladostnikih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Levofloksacin B. Braun raztopina za infundiranje je namenjeno le za počasno intravensko infundiranje; daje se enkrat ali dvakrat na dan. Čas infundiranja mora biti vsaj 30 minut za 250 mg ali 60 minut za 500 mg zdravila Levofloksacin B. Braun raztopina za infundiranje (glejte poglavje 4.4).

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2 in za kompatibilnost z drugimi raztopinami za infundiranje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Levofloksacin B. Braun raztopina za infundiranje se ne sme uporabljati pri:

- bolnikov, preobčutljivih na levofloksacin, kateri koli drug kinolon ali katero koli pomožno snov;
- bolnikov z epilepsijo;
- bolnikov z anamnezo tetivnih motenj, povezanih z uporabo fluorokinolonov;
- otrocih ali odraščajočih mladostnikov (do starosti 18 let);
- nosečnicah;
- doječih ženskah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Na meticilin odporen *S. aureus* je zelo verjetno odporen tudi na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom. Zato se levofloksacin ne priporoča za zdravljenje znanih okužb z MRSA ali ob sumu nanje, razen če laboratorijski rezultati potrdijo občutljivost organizma na levofloksacin (in so običajno priporočena protibakterijska zdravila za zdravljenje okužb z MRSA neprimerna).

Odpornost *E. coli* – najpogostejšega povzročitelja okužb urinarnega trakta – na fluorokinolone je v Evropski uniji različna. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, naj upoštevajo lokalno prevalenco odpornosti *E. coli* na fluorokinolone.

Inhalacijski vranični prisad: Uporaba pri ljudeh temelji na *in vitro* podatkih o občutljivosti *Bacillus anthracis* in na eksperimentalnih podatkih, dobljenih na živalih, skupaj z omejenimi podatki na ljudeh. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne dokumente o soglasju glede zdravljenja vraničnega prisada.

Čas infundiranja

Upoštevati je treba priporočeni čas infundiranja zdravila Levofloksacin B. Braun raztopina za infundiranje, ki je za odmerek 250 mg vsaj 30 minut in za odmerek 500 mg vsaj 60 minut. Znano je, da se lahko med infundiranjem ofloksacina pojavita tahikardija in prehodno znižanje krvnega tlaka. V redkih primerih lahko zaradi hudega padca krvnega tlaka pride do cirkulatornega kolapsa. Če krvni tlak med infundiranjem levofloksacina (*l*-izomera ofloksacina) izrazito pade, je treba infundiranje nemudoma prekiniti.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 7,7 mmol (177 mg) natrija na odmerek 50 ml in 15,4 mmol (354 mg) na odmerek 100 ml. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Tendinitis in pretrganje tetive

Redko se pojavi tendinitis. Najpogosteje prizadene Ahilovo tetivo in lahko povzroči pretrganje tetive. Tendinitis in pretrganje tetive, včasih obojestransko, se lahko pojavi v 48 urah od začetka zdravljenja z levofloksacinom, o njih pa so poročali še več mesecev po prekinitvi zdravljenja. Tveganje za tendinitis in pretrganje tetive je večje pri bolnikih, starejših od 60 let, pri bolnikih, ki prejemajo dnevne odmerke 1000 mg in pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroide. Pri starejših bolnikih je treba dnevni odmerek prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2). Te bolnike je treba zato skrbno spremljati, če se jim predpiše levofloksacin. Vsi bolniki, ki se jim pojavijo simptomi tendinitisa, se morajo posvetovati s svojim zdravnikom. Če obstaja sum na tendinitis, je treba zdravljenje z levofloksacinom takoj prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje (npr. imobilizacijo) prizadete tetive (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolezen, povezana s Clostridium difficile

Driska, zlasti če je huda, dolgotrajna in/ali krvava, med ali po zdravljenju z levofloksacinom (tudi do več tednov po koncu zdravljenja) je lahko znak bolezni, povezane s *Clostridium difficile* (CDAD).

Glede na resnost lahko CDAD sega od blage do življenjsko ogrožujoče, najhujša oblika te bolezni je psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.8). Zato je pomembno, da na to diagnozo pomislite pri bolnikih, ki imajo med ali po zdravljenju z levofloksacinom hudo drisko. Če obstaja sum na CDAD ali je bolezen potrjena, morate z dajanjem levofloksacina takoj prenehati in brez odlašanja uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takšnih kliničnih okoliščinah kontraindicirana.

Bolniki, nagnjeni h konvulzijam

Kinoloni lahko znižajo prag konvulzivnih napadov in sprožijo konvulzije. Levofloksacin je kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo epilepsije (glejte poglavje 4.3) in ga je treba tako kot druge kinolone izredno previdno uporabljati pri bolnikih z nagnjenostjo h konvulzijam ali pri sočasnem zdravljenju z zdravilnimi učinkovinami, ki znižujejo cerebralni prag za konvulzije, kot je teofilin (glejte poglavje 4.5). Ob pojavu konvulzivnih napadov (glejte poglavje 4.8) je treba zdravljenje z levofloksacinom prekiniti.

Bolniki s pomanjkanjem G-6-fosfat-dehidrogenaze

Bolniki z latentnimi ali dejanskimi motnjami aktivnosti glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze so med zdravljenjem s kinolonskimi protibakterijskimi zdravili nagnjeni k hemolitičnim reakcijam. Torej, če morajo taki bolniki prejeti levofloksacin, je treba njihovo stanje spremljati zaradi možnosti pojava hemolize.

Bolniki z ledvično okvaro

Ker se levofloksacin izloča predvsem skozi ledvice, je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerek zdravila Levofloksacin B. Braun prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivostne reakcije

Levofloksacin lahko povzroči resne, potencialno smrtne preobčutljivostne reakcije (npr. od angioedema pa vse do anafilaktičnega šoka), ki se v nekaterih primerih pojavijo po začetnem odmerku (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo takoj prekiniti z zdravljenjem in obvestiti svojega zdravnika ali zdravnika v ambulanti za nujno pomoč, ki bo začel z izvajanjem ustreznih nujnih ukrepov.

Hude bulozne reakcije

Pri uporabi levofloksacina so poročali o primerih hudih buloznih kožnih reakcij, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba opozoriti, da se pred nadaljevanjem zdravljenja takoj posvetujejo s svojim zdravnikom, če se pojavijo reakcije na koži in/ali sluznici.

Disglikemija

Tako kot pri vseh kinolonih so poročali o motnjah uravnavanja koncentracije glukoze v krvi, vključno s hipoglikemijo in hiperglikemijo, običajno pri sladkornih bolnikih, ki so se sočasno zdravili s peroralnim hipoglikemičnim zdravilom (npr. glibenklamidom) ali z insulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri sladkornih bolnikih se priporoča skrbno preverjanje koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

Preprečitev fotosenzibilizacije

Pri levofloksacinu so poročali o fotosenzibilizaciji (glejte poglavje 4.8). Priporoča se, da se bolniki med zdravljenjem in še 48 ur po prenehanju zdravljenja ne izpostavljajo po nepotrebnem močni sončni svetlobi ali umetnim virom žarkov UV (npr. UV-svetilke, solariji), z namenom, da se prepreči fotosenzibilizacija.

Bolniki, zdravljeni z antagonisti vitamina K

Med zdravljenjem z levofloksacinom v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom) se lahko pojavijo zvišane vrednosti koagulacijskih testov (PČ/INR) in/ali krvavitve, zato je treba med sočasno uporabo teh zdravil spremljati rezultate koagulacijskih testov (glejte poglavje 4.5).

Psihotične reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o psihotičnih reakcijah. Te so v zelo redkih primerih napredovale do samomorilnih misli in samoogrožajočega vedenja, včasih že po samo enkratnem odmerku levofloksacina (glejte poglavje 4.8). Če se bolniku razvije takšna reakcija, je treba zdravljenje z levofloksacinom prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe. Previdnost je potrebna v primeru uporabe levofloksacina pri psihotičnih bolnikih ali bolnikih z anamnezo psihiatrične bolezni.

Podaljšanje intervala QT

Previdnost je potrebna pri uporabi fluorokinolonov, vključno z levofloksacinom, pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, na primer pri:

- sindromu prirojenega podaljšanja QT,
- sočasni uporabi zdravil, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. pri antiaritmikih skupine IA in III, tricikličnih antidepresivih, makrolidih, antipsihotikih),
- nekorigiranem neravnovesju elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija),
- boleznih srca (npr. srčnem popuščanju, miokardnem infarktu, bradikardiji).

Starejši bolniki in ženske so morda bolj občutljivi na zdravila, ki podaljšajo interval QT. Zato je pri teh populacijah potrebna previdnost pri uporabi fluorokinolonov, vključno z levofloksacinom. (Glejte poglavja 4.2 *Starejša populacija*, 4.5, 4.8 in 4.9).

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o senzorični in senzorično motorični periferni nevropatiji, ki se lahko naglo razvije (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavijo simptomi nevropatije, je treba uporabo levofloksacina prekiniti, da bi preprečili razvoj ireverzibilnega stanja.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med uporabo levofloksacina so poročali o primerih nekroze jeter, pa vse do odpovedi jeter s smrtnim izidom, predvsem pri bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi, npr. sepso (glejte poglavje 4.8). V primeru, da se pojavijo znaki in simptomi bolezni jeter, kot so anoreksija, zlatenica, temen urin, pruritus ali občutljiv trebuh, je treba bolnikom svetovati, da prekinejo z zdravljenjem in se posvetujejo s svojim zdravnikom.

Poslabšanje miastenije gravis

Fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, so živčno-mišični zaviralci, zato lahko pri bolnikih z miastenijo gravis poslabšajo mišično šibkost. V obdobju trženja zdravila so uporabo fluorokinolonov pri bolnikih z miastenijo gravis povezali z resnimi neželenimi učinki, vključno s smrtjo, in potrebo po respiratorni podpori. Levofloksacin se ne priporoča pri bolnikih z miastenijo gravis v anamnezi.

Motnje vida

Pri motnjah vida ali drugih učinkih na oči se je treba takoj posvetovati z oftalmologom (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Superinfekcija

Uporaba levofloksacina, zlasti dolgotrajna, lahko povzroči prekomerno rast neobčutljivih organizmov. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati.

Vpliv na laboratorijske teste

Pri bolnikih, zdravljenih z levofloksacinom, so lahko pri določanju opiatov v urinu rezultati lažno pozitivni. Pozitivne izsledke opiatov je morda treba potrditi z bolj specifično metodo.

Levofloksacin lahko zavre rast *Mycobacterium tuberculosis* in s tem povzroči lažno negativne rezultate pri bakteriološki diagnozi tuberkuloze.

Opozorila v zvezi s pomožnimi snovmi:

Zdravilo Levofloksacin B. Braun 5 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje 354 mg (15,4 mmol) natrija na 100 ml. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Učinek drugih zdravil na zdravilo Levofloksacin B. Braun

Teofilin, fenbufen in podobna nesteroidna protivnetna zdravila

V klinični študiji niso ugotovili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med levofloksacinom in teofilinom. Vendar pa se lahko med sočasno uporabo kinolonov ter teofilina, nesteroidnih protivnetnih zdravil in drugih zdravil, ki znižujejo cerebralni prag za konvulzivne napade, ta prag izrazito zniža. Koncentracije levofloksacina so bile v prisotnosti fenbufena približno 13 % višje kot tedaj, ko je bil levofloksacin uporabljen sam.

Probenecid in cimetidin

Probenecid in cimetidin statistično značilno vplivata na izločanje levofloksacina. Ledvični očistek levofloksacina zmanjšata tako cimetidin (24 %) kot tudi probenecid (34 %). Oba namreč lahko zavreta sekrecijo levofloksacina v ledvičnih tubulih. Toda pri odmerkih, testiranih v študiji, je zelo malo verjetno, da bi bile statistično značilne razlike v kinetiki tudi klinično pomembne. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi levofloksacina in zdravil, ki vplivajo na sekrecijo v ledvičnih tubulih, npr. probenecida in cimetidina, še posebej pri bolnikih z okvaro ledvic.

Druge pomembne informacije

Klinično-farmakološke študije so pokazale, da na farmakokinetiko levofloksacina ni klinično pomembno vplivala hkratna uporaba z nobeno od naslednjih učinkovin: kalcijevim karbonatom, digoksinom, glibenklamidom, ranitidinom.

Učinek zdravila Levofloksacin B. Braun na druga zdravila

Ciklosporin

Med sočasno uporabo z levofloksacinom se je razpolovni čas ciklosporina podaljšal za 33 %.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki so dobivali levofloksacin v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom), so poročali o zvišanih vrednostih koagulacijskih testov (PČ/INR) in/ali krvavitvah, ki so lahko bile

hude. Bolnike, ki dobivajo antagoniste vitamina K, je zato treba nadzirati s koagulacijskimi testi (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT

Tako kot druge fluorokinolone je treba tudi levofloksacin previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmike skupine IA in III, triciklične antidepresive, makrolide, antipsihotike) (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT).

Druge pomembne informacije

V študiji farmakokinetičnega medsebojnega delovanja levofloksacin ni vplival na farmakokinetiko teofilina (ki je raziskovalni substrat za CYP1A2), kar kaže na to, da levofloksacin ni zaviralec CYP1A2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi levofloksacina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Ker pa nimamo podatkov pri človeku in ker je bila eksperimentalno ugotovljena nevarnost, da fluorokinoloni poškodujejo hrustanec, ki nosi težo rastočega organizma, nosečnice levofloksacina ne smejo prejeti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Zdravilo Levofloksacin B. Braun je kontraindicirano pri ženskah, ki dojijo. Ni zadostnih podatkov o izločanju levofloksacina v materino mleko; vendar se drugi fluorokinoloni izločajo v materino mleko. Ker pa nimamo podatkov pri človeku in ker je bila eksperimentalno ugotovljena nevarnost, da fluorokinoloni poškodujejo hrustanec, ki nosi težo rastočega organizma, doječe ženske ne smejo prejeti levofloksacina (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Pri podganah levofloksacin ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. omotica/vrtoglavica, zaspanost, motnje vida) lahko oslabijo bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja in lahko zato predstavljajo tveganje v okoliščinah, kjer so te sposobnosti posebno pomembne (npr. pri vožnji vozila ali upravljanju s stroji).

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene informacije temeljijo na podatkih kliničnih študij pri več kot 8300 bolnikih in na obširnih izkušnjah iz obdobja trženja zdravila.

Pogostnosti v preglednici so opredeljene po naslednji konvenciji: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posamezni skupini pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba, vključno z okužbo s Candido, odpornost patogenov		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, eozinofilija	trombocitopenija, nevtropenija	pancitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			angioedem, preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)	anafilaktični šok ^a , anafilaktoidni šok ^a , (glejte poglavje 4.4)
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	hipoglikemija, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.4)	hiperglikemija, hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	nespečnost	anksioznost, stanje zmedenosti, živčnost	psihotične reakcije (z npr. halucinacijami, paranojo), depresija, agitacija, nenormalne sanje, nočne more	psihotične motnje s samoogrožajočim vedenjem, vključno s samomorilnimi mislimi ali samomorilnimi dejanji (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	somnolenca, tremor, disgevizija	konvulzija (glejte poglavji 4.3 in 4.4), parestezija	periferna senzorična nevropatija (glejte poglavje 4.4), periferna senzorično-motorična nevropatija (glejte poglavje 4.4), parozmija vključno z anozmijo, diskinezija, ekstrapiramidalna motnja, agevzija, sinkopa, benigna intrakranialna hipertenzija
Očesne bolezni			motnje vida, kot je zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)	prehodna izguba vida (glejte poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica	tinitus	izguba sluha, okvara sluha

Organski sistem	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Srčne bolezni			tahikardija, palpitacije	ventrikularna tahikardija, ki lahko povzroči zastoj srca, ventrikularna aritmija in Torsade de Pointes (o tem poročajo predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
Žilne bolezni	<i>Velja samo za i.v. obliko:</i> flebitis		hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		bronhospazem, alergijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, navzeja	bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca, zaprtje		hemoragična driska, ki je lahko v zelo redkih primerih znak enterokolitisa, vključno s psevdomembranskim kolitisom (glejte poglavje 4.4), pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje koncentracije jetrnih encimov (ALT/AST, alkalne fosfataze, GGT)	zvišanje koncentracije bilirubina v krvi		zlatenica in huda okvara jeter, vključno s smrtnimi primeri akutne odpovedi jeter, predvsem pri bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi (glejte poglavje 4.4), hepatitis
Bolezni kože in podkožja ^b		izpuščaj, pruritus, urtikarija, hiperhidroza		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivna reakcija (glejte poglavje 4.4), levkocitoklastični vaskulitis, stomatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mialgija	bolezni tetiv (glejte poglavji 4.3 in 4.4), vključno s tendinitisom (npr. Ahilove tetive), mišična šibkost, ki je lahko posebno pomembna pri bolnikih z miastenijo gravis (glejte poglavje 4.4)	rabdomioliza, pretrganje tetive (npr. Ahilove tetive) (glejte poglavji 4.3 in 4.4), pretrganje ligamenta, pretrganje mišice, artritis

Organski sistem	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni sečil		zvišanje koncentracije kreatinina v krvi	akutna odpoved ledvic (npr. zaradi intersticijskega nefritisa)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Velja samo za i.v. obliko:</i> reakcija na mestu infundiranja (bolečine, rdečina)	astenija	pireksija	bolečine (vključno z bolečinami v hrbtu, prsih in udih)

^a Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije se lahko včasih pojavijo že po prvem odmerku.

^b Mukokutane reakcije se lahko včasih pojavijo že po prvem odmerku.

Med drugimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo fluorokinolonov, so:

- napadi porfirije pri bolnikih s porfirijo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na študije toksičnosti na živalih so najpomembnejši znaki, ki jih je mogoče pričakovati po akutnem prevelikem odmerjanju levofloksacina, spremembe v osrednjem živčnem sistemu, npr. zmedenost, omotica, motnje zavesti in konvulzivni napadi, kot tudi podaljšanje intervala QT.

V obdobju trženja zdravila so opazili učinke na osrednji živčni sistem, ki vključujejo stanje zmedenosti, konvulzije, halucinacije in tremor.

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti, da pride do podaljšanja intervala QT, je treba uvesti elektrokardiografski nadzor. Hemodializa (vključno s peritonealno dializo in CAPD) ni učinkovita za odstranjevanje levofloksacina iz telesa. Specifičnega antidota ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kinolonske protimikrobne učinkovine, fluorokinoloni, oznaka ATC: J01MA12

Levofloksacin je sintetični antibiotik iz skupine fluorokinolonov in je S(-) enantiomer racemne zdravilne učinkovine ofloksacin.

Mehanizem delovanja:

Kot fluorokinolonski antibiotik deluje levofloksacin na DNK– DNK-girzni kompleks in na topozomerazo IV.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika:

Stopnja baktericidnega učinka levofloksacina je odvisna od razmerja med največjo koncentracijo v serumu (C_{max}) ali površino pod krivuljo (AUC) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK).

Mehanizem odpornosti:

Odpornost na levofloksacin se razvije postopoma kot posledica mutacij na tarčnih mestih v obeh topoizomerazah tipa II, DNK girazi in topoizomerazi IV. Na občutljivost levofloksacina lahko vplivajo tudi drugi mehanizmi odpornosti, kot so zmanjšanje prepustnosti pregrade (pogosto pri *Pseudomonas aeruginosa*) in mehanizmi prehoda.

Opazili so navzkrižno odpornost med levofloksacinom in drugimi fluorokinoloni. Zaradi mehanizma delovanja na splošno ni navzkrižne odpornosti med levofloksacinom in drugimi skupinami antibiotikov.

Mejne vrednosti

Priporočene mejne vrednosti MIK za levofloksacin po EUCAST-u, ki ločijo občutljive organizme od srednje občutljivih ter srednje občutljive od odpornih, so navedene v spodnji preglednici testiranja MIK (mg/l).

Klinične mejne vrednosti MIK za levofloksacin po EUCAST-u (različica 2.0, 1.1.2012):

Patogeni	Občutljivi	Odporni
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Mejne vrednosti, neodvisne od vrste ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

1. Mejne vrednosti za levofloksacin se nanašajo na zdravljenje z visokimi odmerki.
2. Lahko se pojavi nizka raven odpornosti na fluorokinolone (MIK za ciprofloksacin 0,12–0,5 mg/l), vendar ni dokazov, da je ta odpornost klinično pomembna pri okužbah dihal s *H. influenzae*.
3. Sevi z vrednostmi MIK nad mejnimi vrednostmi za občutljivost so zelo redki ali o njih še niso poročali. Na takšnih izolatih je treba ponoviti identifikacijo in preskuse antimikrobne občutljivosti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler obstaja dokaz o kliničnem odzivu pri potrjenih izolatih z MIK nad trenutno mejno vrednostjo odpornosti, jih je treba poročati kot odporne.
4. Mejne vrednosti veljajo za peroralni odmerek 1 x 500 mg do 2 x 500 mg in intravenski odmerek 1 x 500 mg do 2 x 500 mg.

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je potrebno, je treba poiskati nasvet strokovnjaka, ko je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb.

Pogosto občutljive vrste

Aerobne po Gramu pozitivne bakterije

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus, občutljiv na meticilin
Staphylococcus saprophyticus
Streptokoki, skupini C in G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aerobne po Gramu negativne bakterije

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Anaerobne bakterije

Peptostreptococcus

Druge

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

Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko težava

Aerobne po Gramu pozitivne bakterije

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus, odporen na meticilin[#]
Koagulaza-negativni *Staphylococcus spp*

Aerobne po Gramu 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 odporni sevi

Aerobne po Gramu pozitivne bakterije

Enterococcus faecium

[#] Na meticilin odporna *S. aureus* je zelo verjetno odporna tudi na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom.

Druge informacije:

Bolnišnične okužbe zaradi *P. aeruginosa* lahko zahtevajo kombinirano zdravljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljeni levofloksacin se hitro in skoraj popolnoma absorbira; koncentracija v plazmi doseže vrh v 1 uri. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %.

Hrana le malo vpliva na absorpcijo levofloksacina.

Stanje dinamičnega ravnovesja je pri režimu odmerjanja 500 mg enkrat ali dvakrat na dan doseženo v 48 urah.

Porazdelitev

Približno 30–40 % levofloksacina je vezanega na beljakovine v serumu.

Povprečni volumen distribucije levofloksacina je približno 100 l po enkratnem in ponavljajočih 500 mg odmerkih, kar kaže na obsežno porazdelitev v telesnih tkivih.

Prodiranje v tkiva in telesne tekočine:

Dokazano je, da levofloksacin prodira v bronhialno sluznico, epitelijsko tekočino, alveolarne makrofage, pljučno tkivo, kožo (vodeni mehur), tkivo prostate in v urin. Vendar pa levofloksacin slabo prodira v cerebro-spinalno tekočino.

Biotransformacija

Levofloksacin se presnavlja v zelo majhni meri v presnovka dezmetil-levofloksacin in levofloksacin N-oksidi. Ta dva presnovka predstavljata manj kot 5 % odmerka, ki se izloči v urin. Levofloksacin je stereokemično stabilen in ni podvržen kiralni inverziji.

Izločanje

Po peroralni oz. intravenski uporabi se levofloksacin iz plazme izloča razmeroma počasi ($t_{1/2}$: 6–8 h). Izloča se predvsem skozi ledvice (> 85 % uporabljenega odmerka).

Povprečni navidezni skupni telesni očistek levofloksacina po enkratnem odmerku 500 mg je 175 +/-29,2 ml/min.

Farmakokinetika levofloksacina se po intravenski in peroralni uporabi bistveno ne razlikuje, kar kaže, da sta peroralna in intravenska pot zamenljivi.

Linearnost

Farmakokinetika levofloksacina je v območju od 50 do 1000 mg linearna.

Bolniki z ledvično insuficienco:

Okvara ledvic vpliva na farmakokinetiko levofloksacina. Z zmanjševanjem delovanja ledvic se zmanjšujeta tudi izločanje in očistek, razpolovni čas izločanja pa se podaljša, kot prikazuje spodnja preglednica:

Cl _{cr} (ml/min)	< 20	20–40	50–80
Cl _R (ml/min)	13	26	57
t _{1/2} (h)	35	27	9

Starejši bolniki:

V kinetiki levofloksacina med mlajšimi in starejšimi bolniki ni pomembnih razlik, razen tistih, ki so povezane z razlikami v očistku kreatinina.

Razlike med spoloma

Ločene analize pri moških in ženskah so pokazale majhne do nepomembne razlike med spoloma v farmakokinetiki levofloksacina. Ni dokazov, da so te razlike med spoloma klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Levofloksacin ni imel škodljivega vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganah, edini učinek na plod pa je bil zapozneta zrelost zaradi toksičnosti za mater.

Levofloksacin ni povzročil genskih mutacij v bakterijskih ali sesalskih celicah, vendar je *in vitro* povzročil kromosomske aberacije v pljučnih celicah kitajskega hrčka. Te učinke je mogoče pripisati zaviranju topoizomeraze II. Testi *in vivo* (mikronukleusi, izmenjave sestrskih kromatid, nenačrtna sinteza DNK, testi dominantne smrtnosti) niso pokazali genotoksičnega potenciala. Študije na miših so pokazale, da levofloksacin deluje fototoksično le pri zelo velikih odmerkih. V testu fotomutagenosti levofloksacin ni pokazal genotoksičnega potenciala, v študiji fotokancerogenosti pa je zmanjšal razvoj tumorja.

Tako kot drugi fluorokinoloni tudi levofloksacin vpliva na hrustanec (povzroča mehurje in votline) pri podganah in psih. Te ugotovitve so bile izrazitejše pri mladih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
citronska kislina monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravila Levofloksacin B. Braun raztopina za infundiranje se ne sme mešati s heparinom ali alkalnimi raztopinami (npr. z natrijevim hidrogenkarbonatom).

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3. Rok uporabnosti

- *neodprto:*

2 leti

- *po odstranitvi zunanje ovojnine:*

3 dni (pri svetlobnih pogojih v notranjih prostorih).

Zdravilo je občutljivo na svetlobo.

- *po prvem odprtju:*

zdravilo uporabite takoj (glejte poglavje 6.6).

Dokazali so, da je raztopina, pripravljena v skladu s poglavjem 6.6, kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Plastenko shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo (glejte poglavje 6.3). Za pogoje shranjevanja po odstranitvi zunanje ovojnine in po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Levofloksacin B. Braun 5 mg/ml raztopina za infundiranje je na voljo v plastenkah iz polietilena nizke gostote (Ecoflac plus) z vsebino 50 in 100 ml.

Ecoflac plus je hermetično zaprt vsebnik, ki vsebuje dodatno kapsulo iz polietilena. Med polietilenskim vsebnikom in kapsulo je elastomerna ploščica, ki omogoča priključitev na set za infundiranje.

Zdravilo Levofloksacin B. Braun 5 mg/ml raztopina za infundiranje je na voljo v pakiranjih po 20 x 50 ml in 20 x 100 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Levofloksacin B. Braun 5 mg/ml raztopina za infundiranje je treba uporabiti takoj (v 3 urah) po perforaciji gumijaste zaporke, da se prepreči možnost bakterijske kontaminacije. Med infundiranjem zaščita pred svetlobo ni potrebna.

Mešanje z drugimi raztopinami za infundiranje:

Zdravilo Levofloksacin B. Braun 5 mg/ml raztopina za infundiranje je združljivo z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %);
- glukoza 50 mg/ml (5 %);
- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) v glukozi 50 mg/ml (5 %);
- Ringerjeva raztopina;
- Hartmannova raztopina.

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

Plastenko pred uporabo vizualno preglejte. Raztopino porabite le, če je bistra, zelenkasto-rumene barve, transparentna in brez delcev, in če vsebnik in zaporka nista poškodovana.

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Vsebnik po odprtju zavrzite skupaj z morebitnim preostankom vsebine.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Nemčija

Poštni naslov:
34209 Melsungen, Nemčija

Tel.: + 49 5661-71-0
Faks: + 49 5661-71-4567

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-1073/13 (50 ml)

5363-I-1074/13 (100 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

13.06.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.11.2012