

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levofloksacin Pharmathen 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg levofloksacina (v obliki hemihidrata).

Ena 50 ml viala raztopine za infundiranje vsebuje 250 mg levofloksacina (v obliki hemihidrata).

Ena 100 ml viala raztopine za infundiranje vsebuje 500 mg levofloksacina (v obliki hemihidrata).

Pomožne snovi:

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,15 mmol (3,54 mg) natrija (v obliki klorida).

50 ml raztopine za infundiranje vsebuje 7,70 mmol (177,10 mg) natrija (v obliki klorida).

100 ml raztopine za infundiranje vsebuje 15,40 mmol (354,20 mg) natrija (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, zelenkasto rumena raztopina, brez prisotnih delcev.

pH: 4,5 – 5,1

Osmolarnost: 290 mOsmol/kg $\pm$ 5 %

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih, pri katerih je intravensko zdravljenje primerno, je zdravilo Levofloksacin Pharmathen raztopina za infundiranje indicirano za zdravljenje naslednjih okužb, če jih povzročajo mikroorganizmi, občutljivi za levofloksacin:

- pljučnica, dobljena v domačem okolju (kadar se presodi, da je neprimerno uporabljati protibakterijska zdravila, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje take okužbe),
- zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom,
- kronični bakterijski prostatitis,
- okužbe kože in mehkih tkiv. (glejte poglavje 4.4)

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levofloksacin Pharmathen raztopina za infundiranje se aplicira v počasni intravenski infuziji enkrat ali dvakrat na dan. Odmerjanje je odvisno od vrste in izraženosti okužbe in od občutljivosti domnevnega povzročitelja. Običajno se lahko glede na stanje bolnika v nekaj dneh preide z uvodnega intravenskega zdravljenja na peroralno zdravljenje (Levofloksacin Pharmathen 250 mg ali 500 mg tablete). Parenteralna in peroralna oblika sta bioekvivalentni, zato se lahko uporabi enak odmerek.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od poteka bolezni (glejte razpredelnico spodaj).

Kot velja za zdravljenje z antibiotiki na splošno, je treba zdravljenje z zdravilom Levofloksacin Pharmathen 5 mg/ml raztopina za infundiranje nadaljevati še najmanj 48 do 72 ur po tem, ko bolnik nima več povišane telesne temperature, oziroma obstoju dokaza, da je bakterijska okužba odpravljena.

Način uporabe

Zdravilo Levofloksacin Pharmathen 5 mg/ml raztopina za infundiranje je namenjeno samo za počasno intravensko infuzijo; aplicira se enkrat ali dvakrat na dan. Infuzijski čas mora biti vsaj 30 minut za odmerek 250 mg oz. 60 minut za odmerek 500 mg zdravila Levofloksacin Pharmathen 5 mg/ml raztopina za infundiranje (glejte poglavje 4.4). Glede na stanje bolnika je mogoče po nekaj dneh preiti z uvodnega intravenskega zdravljenja na peroralno uporabo z istim odmerkom.

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

Odmerjanje

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

Indikacija	Dnevno odmerjanje (glede na resnost okužbe)
pljučnica, dobljena v domačem okolju	500 mg enkrat ali dvakrat na dan
zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom	250 mg ¹ enkrat na dan
kronični bakterijski prostatitis	500 mg enkrat na dan
okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg dvakrat na dan

¹ V primeru hude okužbe je treba pretehtati uporabo večjega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina ≤ 50ml/min)

Očistek kreatinina	Odmerjanje		
	250 mg/24 ur	500 mg/24 ur	500 mg/12 ur
	<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 ur</i>	<i>nato: 250 mg/24 ur</i>	<i>nato: 250 mg/12 ur</i>
19-10 ml/min	<i>nato: 125 mg/48 ur</i>	<i>nato: 125 mg/ 24 ur</i>	<i>nato: 125 mg/12 ur</i>
< 10 ml/min (vključno s hemodializo in CAPD) ¹	<i>nato: 125 mg/48 ur</i>	<i>nato: 125 mg/24 ur</i>	<i>nato: 125 mg/24 ur</i>

¹ Po hemodializi ali neprekinjeni ambulantni peritonealni dializi (CAPD) niso potrebni dodatni odmerki.

Okvarjeno delovanje jeter

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

Odmerjanje pri starejših

Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno, razen v primerih, ki so povezani s spremembami v delovanju ledvic (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT).

Levofloksacin je kontraindiciran pri otrocih in odrasčajočih mladostnikih (starih manj kot 18 let) (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Levofloksacin Pharmathen raztopina za infundiranje se ne sme uporabljati:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za levofloksacin ali katerekoli druge kinolone, ali za katerokoli pomožno snov,
- pri bolnikih z epilepsijo,
- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli težave s tetivami v povezavi z jemanjem fluorokinolonov,
- pri otrocih ali odrasčajočih mladostnikih v obdobju rasti (do 18 let),
- med nosečnostjo,
- pri doječih ženskah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju najhujših primerov pnevmokokne pljučnice zdravilo Levofloksacin Pharmathen morebiti ni najprimernejše zdravilo.

Nozokomialne okužbe s *P. aeruginosa* lahko zahtevajo kombinirano zdravljenje.

Čas infundiranja

Priporočeni čas infundiranja za zdravilo Levofloksacin Pharmathen raztopina za infundiranje je 30 minut za 250 mg in 60 minut za 500 mg. Znano je, da se lahko med infuzijo ofloksacina pojavi tahikardija in prehodno znižanje krvnega tlaka. V redkih primerih lahko zaradi hudega padca krvnega tlaka pride do cirkulacijskega kolapsa. Če bi se med infundiranjem levofloksacina (*l*-izomera ofloksacina) pojavil izrazit padec krvnega tlaka, je treba infuzijo nemudoma prekiniti.

Na meticilin odporen *Staphylococcus aureus* (MRSA):

Obstaja velika verjetnost, da je na meticilin odporen *S. aureus* odporen tudi na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom. Zato uporaba levofloksacina za zdravljenje znane okužbe z MRSA ali suma nanjo ni priporočljiva, razen če so laboratorijski izvidi potrdili občutljivost organizma na levofloksacin (glejte poglavje 5.1)

Tendinitis in pretrganje tetive

Redko se lahko pojavi tendinitis. Najpogosteje prizadene Ahilovo tetivo in lahko povzroči pretrganje tetive. Tveganje za tendinitis in pretrganje tetive je večje pri starejših in pri bolnikih, ki uporabljajo kortikosteroide. Če takšni bolniki dobijo levofloksacin, jih je treba natančno nadzirati. Vsi bolniki, ki doživijo simptome tendinitisa, se morajo posvetovati z zdravnikom. Če obstaja sum na tendinitis, je treba zdravljenje z levofloksacinom takoj prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje (npr. imobilizacijo) prizadete tetive.

Obolenje, povezano s *Clostridium difficile*

Driska (še posebno če je huda, dolgotrajna in/ali krvava) med zdravljenjem z zdravilom Levofloksacin Pharmathen raztopina za infundiranje ali po njem lahko pomeni obolenje, povezano s *Clostridium difficile*. Najhujša oblika te bolezni je psevdomembranski kolitis. Če obstaja sum na psevdomembranski kolitis, je treba uporabo levofloksacina v obliki raztopine za infundiranje takoj prekiniti, bolnika pa brez odlašanja zdraviti s podpornimi ukrepi in specifično terapijo (npr. peroralnim metronidazolom ali vankomicinom). Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takšnih kliničnih okoliščinah kontraindicirana.

Bolniki, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom

Levofloksacin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli epilepsijo. Tako kot druge kinolone moramo levofloksacin izredno previdno uporabljati pri bolnikih, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom, npr. pri bolnikih z obstoječimi lezijami osrednjega živčevja ali bolnikih, ki se sočasno zdravijo s fenbufenom in podobnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali z zdravili, ki znižujejo cerebralni prag za

konvulzije, kakršno je npr. teofilin (glejte poglavje 4.5). V primeru konvulzivnih krčev je treba zdravljenje z levofloksacinom prenehati.

Bolniki s pomanjkanjem glukoza-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, zato je treba levofloksacin pri njih uporabljati previdno.

Bolniki z okvaro ledvic

Ker se levofloksacin izloča predvsem preko ledvic, je treba odmerek levofloksacina pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivostne reakcije

Levofloksacin lahko povzroči resne, potencialno tudi smrtno nevarne preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem vse do anafilaktičnega šoka), včasih že po začetnem odmerku (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo z zdravljenjem nemudoma prenehati in se posvetovati s svojim zdravnikom ali zdravnikom iz nujne zdravniške pomoči, ki bo začel z ustreznimi nujnimi ukrepi.

Hipoglikemija

Tako kot pri drugih kinolonih so poročali o hipoglikemiji, običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so sočasno jemali peroralna hipoglikemična zdravila (npr. glibenklamid) ali so prejeli inzulin. Pri teh bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

Preprečevanje preobčutljivosti za svetlobo

Čeprav se preobčutljivost za svetlobo med zdravljenjem z levofloksacinom pojavi zelo redko, pa je priporočljivo, da se bolniki močni sončni svetlobi ali umetnim virom UV žarkov (npr. UV svetilke, solarij) ne izpostavljajo po nepotrebnem, da bi tako preprečili pojav preobčutljivosti za svetlobo.

Bolniki, zdravljeni z antagonisti vitamina K

Zaradi možnosti povečanja vrednosti parametrov strjevanja krvi (PT/INR) in/ali okrepitve krvavitve pri bolnikih, zdravljenih z levofloksacinom v kombinaciji z antagonisti vitamina K (na primer varfarinom), je treba, kadar se ta zdravila dajejo sočasno, spremljati parametre strjevanja krvi (glejte poglavje 4.5).

Psihotične reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o psihotičnih reakcijah. V zelo redkih primerih so te reakcije napredovale v samomorilne misli in samoogrožajoče obnašanje - včasih že po enem samem odmerku levofloksacina (glejte poglavje 4.8). V primeru, da pri bolniku pride do razvoja teh reakcij, je treba z dajanjem levofloksacina prenehati in začeti z ustreznimi ukrepi. Kadar naj bi se levofloksacin uporabljal pri psihotičnih bolnikih ali pri bolnikih z duševno boleznijo v anamnezi, je priporočljiva previdnost.

Podaljšanje QT intervala

Previdnost je potrebna kadar se fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, uporabljajo pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje QT intervala, kot na primer:

- prirojen sindrom dolgega QT intervala,
 - sočasna uporaba zdravil za katera je znano, da podaljšujejo QT interval (npr. antiaritmiki razreda IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi),
 - nepopravljeno neravnotežje elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija),
 - starejši bolniki,
 - obolenje srca (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija).
- (glejte poglavje 4.2, poglavje 4.5, poglavje 4.8, poglavje 4.9)

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o senzorični ali senzorično-motorični periferni nevropatiji, katere začetek je lahko hiter. Z dajanjem levofloksacina je treba

prenehati, če se pri bolniku pojavijo simptomi nevropatije, da bi se tako izognili razvoju nepovratnega stanja.

Opiati

Pri bolnikih, ki se zdravijo z levofloksacinom, lahko določanje opiatov v urinu da lažno pozitivne rezultate. Pozitivne rezultate prisotnosti opiatov bo morda potrebno potrditi z bolj specifično metodo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri dajanju levofloksacina so poročali o primerih jetrne nekroze, vse do smrtno nevarne odpovedi delovanja jeter, predvsem pri bolnikih s hudimi predhodnimi obolenji, npr. sepsa (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da prenehajo z zdravljenjem in da se posvetujejo s svojim zdravnikom, če pride do pojava znakov in simptomov obolenja jeter kot na primer anoreksije, zlatenice, temno obarvanega urina, srbenja ali občutljivega trebuha.

To zdravilo vsebuje 7,7 mmol (177,10 mg) natrija na 50 ml raztopine in 15,4 mmol (354,20 mg) natrija na 100 ml raztopine. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija in bolniki s predpisano omejitvijo vnosa tekočine.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Vpliv drugih zdravil na delovanje levofloksacina

Teofilin, fenbufen in podobna nesteroidna protivnetna zdravila

V klinični študiji niso ugotovili nikakršnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja levofloksacina s teofilinom. Vendarle pa lahko pride do poudarjenega zmanjšanja praga za nastanek možganskih krčev, kadar se kinoloni dajejo skupaj s teofilinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali drugimi zdravili, ki zmanjšujejo prag za nastanek krčev.

Koncentracije levofloksacina so bile v prisotnosti fenbufena za približno 13 % višje, kot kadar so ga bolniki jemali kot samostojno zdravilo.

Probenecid in cimetidin

Probenecid in cimetidin sta statistično pomembno vplivala na izločanje levofloksacina. Oba zmanjšata ledvični očistek levofloksacin, in sicer cimetidin za 24 % in probenecid za 34 %. To je posledica tega, da obe zdravili lahko zavreta izločanje levofloksacina v ledvičnih tubulih. Toda pri odmerkih, testiranih v raziskavi, 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 izločanje v ledvičnih tubulih, npr. probenecida in cimetidina, še posebej pri bolnikih z okvaro ledvic.

Druge pomembne informacije

Kliničnofarmakološke študije so pokazale, da na farmakokinetiko levofloksacina ni klinično pomembno vplivala sočasna uporaba naslednjih zdravil: kalcijev karbonat, digoksin, glibenklamid in ranitidin.

Vpliv levofloksacina na druga zdravila

Ciklosporin

Razpolovni čas izločanja ciklosporina se je povečal za 33 %, kadar so ga dajali skupaj z levofloksacinom.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z levofloksacinom v kombinaciji z antagonisti vitamina K (npr. z varfarinom), so poročali o povečanih vrednostih parametrov strjevanja krvi (PT/INR) in/ali krvavitvah, ki so lahko hude. Zato je treba pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste vitamina K, spremljati parametre strjevanja krvi (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval

Levofloksacin je, tako kot druge fluorokinolone, treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval (npr. antiaritmiki razreda Ia in III, triciklični antidepresivi, makrolidi) (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje QT intervala).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Reprodukcijske študije na živalih niso dale posebnih razlogov za skrb. Vseeno pa se levofloksacin pri nosečnicah ne sme uporabljati zaradi odsotnosti podatkov pri ljudeh in zaradi eksperimentalno potrjenega tveganja pri uporabi fluorokinolonov za poškodbe hrustanca, ki nosi težo pri rastočih organizmih (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Ob odsotnosti podatkov pri ljudeh in zaradi ugotovitev v raziskavah, da pri uporabi fluorokinolonov obstaja tveganje za poškodbe hrustanca, ki nosi težo pri rastočih organizmih, se levofloksacina pri doječih materah ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. omotica/vrtoglavica, dremavost, motnje vida) lahko oslabijo bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja in lahko v okoliščinah, v katerih so te sposobnosti še posebej pomembne, predstavljajo dejavnik tveganja (npr. pri vožnji vozila ali upravljanju s stroji).

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene informacije temeljijo na podatkih kliničnih študij pri več kot 5.000 bolnikih in na obširnih postmarketinških izkušnjah.

Neželeni učinki so opisani skladno s spodaj predstavljenim MedDRA sistemom po posameznih organskih sistemih.

Pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov so definirane skladno z naslednjim dogovorom:

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	($< 1/10.000$)
neznana pogostnost	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Znotraj vsake skupine z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

<i>Srčne bolezni</i>	
Redki	tahikardija
Neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT in poglavje 4.9)
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Občasni	levkopenija, eozinofilija
Redki	trombocitopenija, nevtropenija
Zelo redki	agranulocitoza
Neznana pogostnost	pancitopenija, hemolitična anemija

<i>Bolezni živčevja</i>	
Občasni	omotica, glavobol, zaspanost
Redki	konvulzije, tremor, parestezije
Zelo redki	senzorična ali senzorično-motorična periferna nevropatija, disgevizija, vključno z agevzijo, parosmija, vključno z anosmijo
<i>Očesne bolezni</i>	
Zelo redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Občasni	omotica
Zelo redki	motnje sluha
Neznana pogostnost	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Redki	bronhospazem, dispneja
Zelo redki	alergijski pnevmonitis
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	driska, navzea
Občasni	bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, vetrovi, zaprtje
Redki	driska - hemoragična driska, ki v zelo redkih primerih lahko nakazuje enterokolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi
Zelo redki	akutna odpoved delovanja ledvic (npr. zaradi intersticijskega nefritisa)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Občasni	izpuščaj, srbenje
Redki	koprivnica
Zelo redki	angioedem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo
Neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, hiperhidroza. Do reakcij na sluznicah in koži lahko včasih pride celo že po prvem odmerku.
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Redki	obolenja tetiv (glejte poglavje 4.4), vključno s tendinitisom (npr. Ahilove tetive), artralgija, mialgija
Zelo redki	pretrganje tetive (glejte poglavje 4.4). Ta neželeni učinek se lahko pojavi v 48 urah po začetku zdravljenja in to lahko na obeh tetivah, mišična šibkost, ki je lahko posebno pomembna pri bolnikih z miastenijo gravis.
Neznana pogostnost	rabdomioliza
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Občasni	anoreksija
Zelo redki	hipoglikemija, še posebno pri bolnikih s sladkorno boleznijo
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
Občasni	glivične okužbe (in razrast drugih odpornih mikroorganizmov)
<i>Žilne bolezni</i>	
Redki	hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Občasni	astenija
Zelo redki	povišana telesna temperatura
Neznana pogostnost	bolečine (vključno z bolečinami v hrbtu, prsnem košu in okončinah)
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Zelo redki	anafilaktični šok (glejte poglavje 4.4). Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije se lahko včasih pojavijo celo že po prvem odmerku.
Neznana pogostnost	preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)

<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Pogosti	povečanje koncentracij jetrnih encimov (ALT/AST, alkalne fosfataze, γ -GT)
Občasni	povečanje koncentracije bilirubina v krvi
Zelo redki	hepatitis
Neznana pogostnost	pri levofloksacinu so poročali o zlatenici in hudih poškodbah jeter, vključno s primeri akutne odpovedi delovanja jeter, predvsem pri bolnikih s hudimi osnovnimi obolenji (glejte poglavje 4.4)
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Občasni	nespečnost, nervoznost
Redki	psihotične motnje, depresija, stanje zmedenosti, vznemirjenost, tesnoba
Zelo redki	psihotične reakcije s samoogrožajočim obnašanjem, vključno z razmišljanji o samomoru ali samomorilnimi dejanji (glejte poglavje 4.4), halucinacije

Drugi neželeni učinki, ki so jih povezovali z jemanjem fluorokinolonov, vključujejo:

- ekstrapiramidne simptome in druge motnje koordinacije mišic,
- preobčutljivostni vaskulitis,
- napade porfirije pri bolnikih s porfirijo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na raziskave toksičnosti na živalih ali raziskave klinične farmakologije ob uporabi odmerkov, ki so veliko večji od terapevtskih, so najpomembnejši simptomi, ki jih lahko pričakujemo po akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Levofloksacin Pharmathen raztopina za infundiranje, simptomi povezani z osrednjim živčnim sistemom, ki se kažejo kot zmedenost, omotica, motnje zavesti in konvulzivni napadi, podaljšanje intervala QT. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje. Uvesti je treba spremljanje EKG zaradi možnosti podaljšanja Q-T intervala. Hemodializa, vključno s peritonealno dializo in CAPD, ni učinkovita pri odstranjevanju levofloksacina iz telesa.

Specifičen protistrup ne obstaja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij – zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij – kinolonske protimikrobne učinkovine – fluorokinoloni

Oznaka ATC: J01MA12

Levofloksacin je sintetično protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov, in je S (-) enantiomer racemne oblike zdravilne učinkovine ofloksacin.

Način delovanja

Levofloksacin deluje kot fluorokinolonsko protibakterijsko zdravilo na DNK–DNK-girzni kompleks in na topoizomerozo IV.

Razmerje PK/PD

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

Mehanizem odpornosti

Najpomembnejši mehanizem za razvoj odpornosti gre na račun mutacije *gir-A*. *In vitro* so ugotovili navzkrižno rezistenco med levofloksacinom in drugimi fluorokinoloni.

Zaradi mehanizma delovanja praviloma ni navzkrižne odpornosti med levofloksacinom in drugimi skupinami protibakterijskih zdravil.

Mejne vrednosti

S strani EUCAST priporočene MIK mejne vrednosti za levofloksacin, ki ločuje občutljive od srednje občutljivih mikroorganizmov in srednje občutljive mikroorganizme od odpornih, so navedene v razpredelnici spodaj za preverjanje MIK (mg/l).

EUCAST klinične MIK mejne vrednosti za levofloksacin (2009-04-07) so:

Patogen	Občutljivi	Odporni
Entercobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤1 mg/l	>1 mg/l
Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto ³	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹Da bi se izognili delitvi MIK porazdelitve pri divjih sevih, se je S/I- mejna vrednost povečala z 1,0 na 2,0. Mejne vrednosti so povezane z zdravljenjem z velikimi odmerki.

²Sevi z vrednostmi MIK nad S/I mejno vrednostjo so zelo redki ali pa o njih še niso poročali. Preverjanja identifikacije in protimikrobne občutljivosti pri vsakem takem izolatu je treba ponoviti in če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij.

³Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto, so bile določene v glavnem na temelju PK/PD podatkov in so neodvisne od porazdelitve vrednosti MIK pri specifičnih vrstah. So za uporabo samo za vrste, ki niso navedene v tabeli.

Mejni vrednosti MIK za levofloksacin, ki ju priporoča CLSI (Clinical And Laboratory Standards Institute, prej NCCLS) in ločujeta občutljive organizme od srednje občutljivih ter srednje občutljive od odpornih, sta prikazani v spodnji preglednici testiranja MIK (μg/ml) ali difuzijskega testiranja z diskom (premer območja [mm] z uporabo 5-μg diska z levofloksacinom).

Priporočene MIK in mejne vrednosti difuzije z diskom za levofloksacin po CLSI (M100-S17, 2007):

Patogen	Občutljivi	Odporni
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
Ne- <i>Enterobacteriaceae</i>	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 μg/ml ≥19 mm	≥4 μg/ml ≤15 mm
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> ¹	≤2 μg/ml ≥17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm

<i>Betahemolitični streptokok</i>	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$ $\leq 13 \text{ mm}$
-----------------------------------	---	---

¹ Odsotnost ali redko pojavljanje odpornih sevov onemogoča opredelitev katerekoli druge kategorije kot "občutljivi". Pri sevih z rezultati, ki nakazujejo kategorijo "neobčutljivi", mora identifikacijo organizma in testiranje antimikrobne občutljivosti potrditi referenčni laboratorij z uporabo referenčne dilucijske metode CLSI.

Protibakterijski spekter

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje glede na različna zemljepisna področja, spreminja pa se tudi s časom, tako da so dobrodošli lokalni podatki glede odpornosti, še posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet izvedenca, kadar je lokalna razširjenost odpornosti taka, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

OBIČAJNO OBČUTLJIVI MIKROORGANIZMI

Aerobne, grampozitivne bakterije

*Staphylococcus aureus** občutljiv za meticilin

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, skupini C in G

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Aerobne, gramnegativne bakterije

Burkholderia cepacia^s

Eikebella corrodens

*Haemophilus influenzae**

*Haemophulus para-influenzae**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*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 PRIDOBLENA ODPORNOST LAHKO PREDSTAVLJA TEŽAVO

Aerobne, grampozitivne bakterije

*Enterococcus faecalis**

na meticilin odporen *Staphylococcus aureus*

na meticilin odporen *Staphylococcus haemolyticus*

Aerobne, gramnegativne bakterije

*Acinetobacter baumannii**

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
*Morganella morganii**
*Proteus mirabilis**
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa**
*Serratia marcescens**

Anaerobne bakterije

Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus^{\$}
Bacteroides thetaiotamicton^{\$}
Bacteroides vulgatus^{\$}
Clostridium difficile^{\$}

* Klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije.

\$ vrste, ki so naravno intermediarno občutljive

+ več kot 50% odpornost

Druge informacije

Nozokomialne okužbe s *P. aeruginosa* lahko zahtevajo kombinirano zdravljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljeni levofloksacin se hitro in skoraj popolnoma absorbira; vrh koncentracije v plazmi doseže v 1 uri. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Farmakokinetika levofloksacina je v območju od 50 do 600 mg linearna. Hrana le malo vpliva na absorpcijo levofloksacina.

Porazdelitev

Približno 30–40 % levofloksacina je vezanega na serumske beljakovine. Večkratno odmerjanje 500 mg levofloksacina enkrat na dan je pokazalo zanemarljivo akumulacijo. Zmerna, a predvidljiva akumulacija levofloksacina se pojavi med odmerjanjem 500 mg dvakrat na dan. Ravnotežno stanje je doseženo v 3 dneh.

Prodiranje v tkiva in telesne tekočine:

Prodiranje v sluznico bronhijev in epitelijsko tekočino (ELF)

Najvišji koncentraciji levofloksacina v sluznici bronhijev in epitelijski tekočini po peroralno danem 500 mg odmerku sta znašali 8,3 µg/g oziroma 10,8 µg/ml, doseženi pa sta bili približno eno uro po dajanju.

Prodiranje v pljučno tkivo

Najvišje koncentracije levofloksacina v pljučnem tkivu po peroralno danem 500 mg odmerku so znašale približno 11,3 µg/g, dosežene pa so bile 4 do 6 ur po dajanju. Koncentracije v pljučih so dosledno presegale koncentracije v plazmi.

Prodiranje v tekočino mehurjev

Najvišje koncentracije levofloksacina, ki so v tekočini mehurjev znašale približno 4,0 in 6,7 µg/ml, so bile dosežene 2 do 4 ure po dajanju po tridnevnem zdravljenju s 500 mg enkrat oziroma dvakrat dnevno.

Prodiranje v cerebrospinalno tekočino

Levofloksacin slabo prodira v cerebrospinalno tekočino.

Prodiranje v tkivo prostate

Po tridnevnem zdravljenju s peroralnim odmerkom 500 mg levofloksacina enkrat na dan je bila povprečna koncentracija v tkivu prostate po 2 urah 8,7 µg/g, po 6 urah 8,2 µg/g in po 24 urah 2,0 µg/g; povprečno razmerje koncentracije prostata/plazma pa je bilo 1,84.

Koncentracija v urinu

Povprečne koncentracije v seču 8 do 12 ur po peroralnem dajanju enega 150 mg, 300 mg ali 500 mg odmerka levofloksacina so znašale 44 mg/l, 91 mg/l, oziroma 200 mg/l.

Presnova

Levofloksacin se presnavlja v zelo majhnem obsegu, pri čemer sta presnovka dezmetil-levofloksacin in levofloksacin-N-oksidi. Ta dva presnovka predstavljata manj kot 5 % s sečem izločenega odmerka. Levofloksacin je stereokemično obstojen in pri njem ne prihaja do kiralnega obrata.

Izločanje

Po peroralnem in intravenskem dajanju se levofloksacin iz plazme odstranjuje sorazmerno počasi ($t_{1/2}$: 6 - 8 ur). Izloča se predvsem preko ledvic (> 85 % danega odmerka). Nobenih pomembnejših razlik niso ugotovili med farmakokinetiko levofloksacina po intravenskem in peroralnem dajanju, kar nakazuje, da sta peroralna in intravenska uporaba medsebojno zamenljivi.

Linearnost

Farmakokinetika levofloksacina je v območju od 50 do 600 mg linearna.

Bolniki z oslabljenim delovanjem ledvic

Okvara ledvic vpliva na farmakokinetiko levofloksacina. Z zmanjševanjem delovanja ledvic se zmanjšujeta izločanje in očistek, razpolovni čas eliminacije pa se podaljša, kot prikazuje naslednja tabela:

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

Ločena analiza je pri moških in ženskih bolnikih pokazala majhne do nepomembne razlike v farmakokinetiki levofloksacina. Ni dokazov, da so te razlike med spoloma klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Mediane vrednosti letalnega odmerka (LD₅₀), ki so jih ugotovili pri miših in podganah po intravenskem dajanju levofloksacina, so se gibale v območju od 250 do 400 mg/kg; pri psih je bila vrednost LD₅₀ približno 200 mg/kg za eno od dveh živali, ki sta prejeli ta odmerek, smrtna.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Opravljen je bil eno in šest mesečna študija intravenske uporabe pri podganah (20, 60, 180 mg/kg/dan) in opicah (10, 25, 63 mg/kg/dan), pri podganah pa tudi trimesečna študija (10, 30, 90 mg/kg/dan).

Opravljen je bil eno- in trimesečna študija No Observed Adverse Effect Levels (NOEL) na podganah z odmerki 20 mg/kg/dan v enomesečni študiji in v trimesečni 30 mg/kg/dan. V obeh raziskavah so pri odmerkih 20 mg/kg/dan ali več opazili kristalinični sediment v urinu. Visoki odmerki (180 mg/kg/dan v času enega meseca ali 30 mg/kg/dan in več v času treh mesecev) rahlo vplivajo na zmanjšanje uživanja hrane in

pridobivanja telesne mase. Hematološki pregled je na koncu enomesečne študije pokazal zmanjšanje števila eritrocitov in povečanje števila levkocitov in retikulocitov, na koncu trimesečne študije pa ne. Ugotovitve študije NOEL na opicah so bile 63 mg/kg/dan z le manjšim zmanjšanjem uživanja hrane in vode pri tem odmerku.

Reproduktivna toksičnost

Peroralni odmerki do 360 mg levofloksacina/kg/dan oziroma intravenski odmerki do 100 mg levofloksacina/kg/dan pri podganah niso povzročili zmanjšanja plodnosti ali sposobnosti razmnoževanja. Levofloksacin v peroralno danih odmerkih do 810 mg/kg/dan, oziroma v intravensko danih odmerkih do 160 mg/kg/dan pri podganah ni deloval teratogeno. Pri kuncih, ki so peroralno dobivali do 50 mg/kg/dan ali intravensko do 25 mg/kg/dan, niso opazili teratogenih učinkov. Levofloksacin ni vplival na plodnost in njegov edini vpliv na plod je bil upočasnen razvoj zaradi toksičnih učinkov pri materah.

Genotoksičnost

Levofloksacin ni povzročil genskih mutacij v bakterijskih ali sesalskih celicah, je pa *in vitro* v odsotnosti presnovne aktivacije povzročil kromosomske aberacije v pljučnih celicah kitajskega hrčka pri koncentraciji 100 µg/ml ali več. Testi *in vivo* (mikronukleusni test, test izmenjave sestrskih kromatid, test nepredvidene sinteze DNA, dominantni letalni test) niso pokazali genotoksičnega potenciala.

Fototoksični potencial

Raziskave na miših so po peroralni in intravenski uporabi pokazale, da levofloksacin deluje fototoksično le pri zelo velikih odmerkih. V preizkusu fotomutagenosti levofloksacin ni pokazal genotoksičnega potenciala, v preizkusu fotokancerogenosti pa je zmanjšal razvoj tumorja.

Kancerogeni potencial

V dve leti trajajoči raziskavi pri podganah, ki so skupaj s hrano prejemale 0, 10, 30 in 100 mg levofloksacina/kg/dan, niso ugotovili nobenih znakov kancerogenega potenciala.

Toksičnost za sklepe

Tako kot drugi fluorokinoloni je tudi levofloksacin pri podganah in psih vplival na sklepni hrustanec (pojav mehurjev in votlin). Ti znaki so bili izrazitejši pri mladih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina 5N za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

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

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti v pakiranju za prodajo:	36 mesecev
Rok uporabnosti izven originalnega pakiranja:	3 dni (v prostoru na svetlobi)
Rok uporabe po perforaciji zaporke:	(glej poglavje 6.6)

Po prvem odprtju:

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen, če metoda odpiranja izključi možnost mikrobiološke kontaminacije. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja in pogoji uporabe odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijsko zaporko.
Ena viala vsebuje 50 ml raztopine. Na voljo so pakiranja z 1, 5 in 20 vialami.

100-ml viala iz stekla tipa 1 z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijsko zaporko.
Ena viala vsebuje 100 ml raztopine. Na voljo so pakiranja z 1, 5 in 20 vialami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Raztopino pred uporabo preglejte, če morda ne vsebuje delcev in ali je prišlo do spremembe barve.
Uporabite le, če je raztopina bistra, zelenkasto rumena in brez prostih delcev.

Zdravilo Levofloksacin Pharmathen raztopina za infundiranje je treba uporabiti takoj (v 3 urah) potem, ko je preboden gumijasti zamašek, da ne pride do bakterijske kontaminacije. Med aplikacijo raztopine ni potrebno zaščititi pred svetlobo.

Raztopina za infundiranje se lahko aplicira samostojno ali v kombinaciji z naslednjimi raztopinami:

- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%)
- 50 mg/ml (5 %) injekcija glukoze
- 25 mg/ml (2,5 %) glukoza v Ringerjevi raztopini

kombinirane raztopine za parenteralno prehrano (aminokislone, ogljikovi hidrati, elektroliti).

Zdravilo Levofloksacin Pharmathen raztopina za infundiranje je na sobnih pogojih z zgoraj omenjenimi raztopinami kemijsko in fizikalno stabilna 4 ure.

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
153 51 Pallini, Attiki
Grčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2668/10 (1 x 50 ml)
5363-I-2669/10 (5 x 50 ml)
5363-I-2670/10 (20 x 50 ml)
5363-I-2671/10 (1 x 100 ml)
5363-I-2672/10 (5 x 100 ml)
5363-I-2673/10 (20 x 100 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

8.12.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.2.2010