

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ FLOXILEVO
500 mg/100 ml (5 mg/ml)
rastvor za infuziju
levofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Aktivna supstanca:

1 ml rastvora za infuziju sadrži 5 mg levofloksacina u obliku levofloksacin hemihidrata.
100 ml rastvora za infuziju sadrži 500 mg levofloksacina u obliku levofloksacin hemihidrata.

Pomoćne supstance:

Natrijum hlorid 900 mg
Natrijum hidroksid q. s. (pH 4,8)

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.
Bistri rastvor žućkaste boje bez prisustva vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju indikovano je za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih osoba (vidjeti poglavlja 4.4. i 5.1):

- akutni pijelonefritis i komplikovane infekcije urinarnog trakta (vidjeti poglavlje 4.4);
- hronični bakterijski prostatitis;
- inhalacijski antraks: profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje (vidjeti poglavlje 4.4).

Za dolje navedene infekcije, lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju treba koristiti samo ako nije prikladno koristiti druge antibakterijske agense koji se obično preporučuju za liječenje ovih infekcija:

- domicilne pneumonije,
- komplikovane infekcije kože i mekog tkiva.

Potrebno je razmotriti oficijelne smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih agenasa.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju primjenjuje se laganom intravenskom infuzijom jednom ili dvaput dnevno. Doziranje zavisi od tipa i težine infekcije, te od osjetljivosti patogenog uzročnika.

Doziranje

Preporučeno je sljedeće doziranje kod primjene lijeka FLOXILEVO rastvor za infuziju:

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

Indikacija	Dnevna doza (prema težini infekcije)	Ukupno trajanje liječenja ¹ (prema težini infekcije)
Domicilna pneumonija	500 mg jednom ili dvaput dnevno	7-14 dana
Akutni pijelonefritis	500 mg jednom dnevno	7-10 dana
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	500 mg jednom dnevno	7-14 dana
Hronični bakterijski prostatitis	500 mg jednom dnevno	28 dana
Komplikovane infekcije kože i mekog tkiva	500 mg jednom ili dvaput dnevno	7-14 dana
Inhalacijski antraks	500 mg jednom dnevno	8 sedmica

¹Liječenje obuhvata intravenski plus oralni tretman. Vrijeme prelaska s intravenskog na oralni tretman zavisi od kliničke situacije, ali je normalno od 2 do 4 dana.

Posebne populacije

Narušena funkcija bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min)

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

¹Nakon hemodijalize ili kontinuirane ambulatorne peritonealne dijalize (CAPD) nisu potrebne dodatne doze.

Narušena funkcija jetre

Nije potrebno prilagođavati doziranje, jer se levofloksacin ne metaboliše u znatnoj mjeri u jetri, već se uglavnom izlučuje putem bubrega.

Osobe starije životne dobi

Nije potrebno prilagođavati doziranje kod pacijenata starije životne dobi, osim u slučaju smanjene funkcije bubrega (vidjeti poglavlje 4.4. *Tendinitis i puknuće tetiva i Prolongacija QT intervala*).

Pedijatrijska populacija

Lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju je kontraindikovano kod djece i adolescenata u razvoju (vidjeti poglavlje 4.3).

Način primjene

Lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju je namijenjen isključivo za primjenu polaganom intravenskom infuzijom; primjenjuje se jednom ili dvaput dnevno. Infuzija mora trajati najmanje 60 minuta za 500 mg levofloksacin rastvora za infuziju (vidjeti poglavlje 4.4).

Za inkompatibilnosti vidjeti poglavlje 6.2, a za kompatibilnost sa drugim infuzijskim rastvorima poglavlje 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Levofloksacin rastvor za infuziju ne smiju primati:

- pacijenti preosjetljivi na levofloksacin ili bilo koje druge hinolone ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1,
- pacijenti koji boluju od epilepsije,
- pacijenti koji u anamnezi imaju poremećaje tetiva nakon primjene fluorohinolona,
- djeca ili adolescenti u razvoju,
- trudnice,
- dojilje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe lijeka

Primjena levofloksacina se treba izbjegavati kod pacijenata kod kojih su se javila ozbiljna neželjena dejstva u prošlosti nakon primjene lijekova koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (vidjeti poglavlje 4.8). Primjena levofloksacina kod ovih pacijenata se može započeti jedino u odsustvu alternativnih opcija liječenja i nakon pažljive procjene koristi/rizika (vidjeti takođe poglavlje 4.3).

Rizik od rezistencije

Meticilin rezistentni *S. aureus* uglavnom posjeduje korezistenciju na fluorohinolone, uključujući levofloksacin. Stoga se terapija levofloksacinom ne preporučuje u liječenju poznate ili očekivane infekcije MRSA-om, izuzev ako su laboratorijski rezultati potvrdili osjetljivost organizama na levofloksacin (i kada se preporučeni antibakterijski agensi u liječenju infekcija uzrokovanih MRSA-om smatraju neprikladnim).

Rezistencija *E.coli* na fluorohinolone - najčešćeg patogenog uzročnika infekcija urinarnog trakta varira unutar Evropske Unije. Propisivačima se savjetuje da slijede lokalne podatke o prevalenci rezistencije *E. coli* na fluorohinolone.

Inhalacijski antraks

Primjena kod ljudi je zasnovana na *in vitro* podacima o osjetljivosti *Bacillus anthracis* i animalnim eksperimentalnim podacima zajedno s ograničenim podacima na ljudima. Ljekari se trebaju pridržavati nacionalnih i/ili internacionalnih konsenzusnih dokumenata za liječenje antraksa.

Dugotrajna, onesposobljavajuća i potencijalno nepovratna ozbiljna neželjena dejstva

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (kontinuiranih mjeseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno nepovratnih ozbiljnih neželjenih dejstava lijekova koji utiču na različite, ponekad višestruke, tjelesne sisteme (mišićno-koštani, nervni, psihijatrijski i osjetni) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone bez obzira na njihovu dob i postojeće faktore rizika. Levofloksacin treba prestati primjenjivati odmah kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije, a pacijentima treba savjetovati da se obrate svom ljekaru za savjet.

Trajanje infuzije

Potrebno je pridržavati se preporučenog trajanja infuzije lijeka FLOXILEVO rastvor za infuziju od najmanje 60 minuta za dozu od 500 mg. Poznato je da se tokom infuzije ofloksacina mogu razviti tahikardija i prolazni pad krvnog pritiska. U rijetkim slučajevima moguća je pojava cirkulacijskog kolapsa kao posljedica jakog pada krvnog pritiska. Ako se tokom infuzije levofloksacina (L-izomera ofloksacina) pojavi izraziti pad krvnog pritiska, treba odmah prekinuti infuziju.

Tendinitis i puknuće tetive

Tendinitis i puknuće tetive (posebno, ali ne ograničavajući se na Ahilovu tetivu), ponekad bilateralni, mogu se javiti najranije 48 sati od početka liječenja hinolonima i fluorohinolonima i prijavljeni su i do nekoliko mjeseci nakon prekida tretmana. Opasnost od tendinitisa i puknuća tetive povećana je kod pacijenata starije životne dobi, pacijenata s oštećenjem bubrega, pacijenata sa transplantiranim organima, pacijenata na dnevnim dozama od 1.000 mg i pacijenata koji se liječe kortikosteroidima. Stoga se istovremena primjena sa kortikosteroidima treba izbjegavati.

Na prvi znak tendinitisa (npr. bolno oticanje, upala) liječenje levofloksacinom treba prekinuti i razmotriti alternativno liječenje. Zahvaćene tetive treba pravilno liječiti (npr. imobilizacija). Kortikosteroidi se ne smiju koristiti ako se pojave znakovi tendinopatije.

Mioklonus

Zabilježeni su slučajevi mioklonusa kod pacijenata koji su primali levofloksacin (vidjeti poglavlje 4.8). Rizik od mioklonusa povećan je kod starijih pacijenata i kod pacijenata s oštećenjem bubrega ako se doza levofloksacina ne prilagodi klirensu kreatinina. Pri prvoj pojavi mioklonusa treba odmah prekinuti primjenu levofloksacina i započeti odgovarajuće liječenje.

Bolest povezana sa Clostridium difficile

Proliv, izrazito težak, stalan i/ili krvav koji se pojavljuje tokom ili nakon liječenja levofloksacinom (uključujući nekoliko sedmica nakon liječenja), može biti simptom bolesti povezane sa *Clostridium difficile* (eng. *Clostridium difficile-associated disease*, CDAD). CDAD može varirati u težini od blage do po život opasne, dok je najozbiljniji oblik pseudomembranozni kolitis (vidjeti poglavlje 4.8). Veoma je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata sa teškim prolivom tokom ili nakon primjene levofloksacina. Pri sumnji na, ili ukoliko je potvrđen CDAD, treba odmah prestati s primjenom levofloksacina i pacijentu bez odgađanja uvesti odgovarajuću terapiju. U tom kliničkom stanju kontraindikovani su lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Pacijenti skloni epileptičkim napadima

Hinoloni mogu smanjiti prag pojave epileptičkih napada i uzrokovati napade. Levofloksacin je kontraindikovan kod pacijenata s epilepsijom u historiji bolesti (vidjeti poglavlje 4.3). Kao što je slučaj i s ostalim hinolonima, potreban je krajnji oprez kod pacijenata koji su skloni epileptičkim napadima, ili istovremenom primjenom aktivnih supstanci koje snižavaju prag pojave cerebralnih napada, kao što je teofilin (vidjeti poglavlje 4.5). U slučaju konvulzivnih napada (vidjeti poglavlje 4.8), prekinuti liječenje levofloksacinom.

Pacijenti sa nedostatkom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze

Pacijenti sa latentnim ili postojećim nedostatkom aktivnosti glukozo-6-fosfat dehidrogenaze mogu biti skloni hemolitičkim reakcijama kada se liječe hinolonima. Stoga, tokom primjene levofloksacina kod ovih pacijenata potrebno je voditi računa o mogućoj pojavi hemolize.

Pacijenti sa narušenom funkcijom bubrega

Kako se levofloksacin izlučuje uglavnom putem bubrega, kod pacijenata sa narušenom funkcijom bubrega, treba prilagoditi dozu lijeka FLOXILEVO rastvor za infuziju (vidjeti poglavlje 4.2).

Reakcije preosjetljivosti

Levofloksacin može uzrokovati ozbiljne, po život opasne reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem do anafilaktičkog šoka), uglavnom nakon početne doze (vidjeti poglavlje 4.8). Pacijenti trebaju odmah obustaviti tretman i kontaktirati sa svojim ili dežurnim lekarom koji će poduzeti potrebne hitne mjere.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži

Ozbiljne neželjene reakcije na koži (SCARs), uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: poznat i kao *Lyellov* sindrom), *Stevens-Johnsonov* sindrom (SJS), reakcija lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koji bi mogli biti opasni po život ili smrtonosni, su prijavljeni nakon primjene levofloksacina (vidjeti poglavlje 4.8). U vrijeme propisivanja, pacijenta treba obavijestiti o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija i pažljivo ih nadzirati. Ako se pojave znakovi i simptomi koji sugerišu na ove reakcije, primjenu levofloksacina treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje. Ako se kod pacijenta nakon primjene levofloksacina jave ozbiljne reakcije poput SJS, TEN, DRESS i AGEP, liječenje levofloksacinom se kod ovog pacijenta ne smije ponovno započeti u bilo kojem momentu.

Disglikemija

Kao i sa svim hinolonima, mogu se javiti poremećaji nivoa glukoze, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju, obično kod osoba starije životne dobi oboljelih od dijabetesa koji su primali istovremenu terapiju s oralnim hipoglikemijskim agensima (npr. glibenklamid) ili s inzulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Preporučuje se pažljiv monitoring glukoze u krvi kod pacijenata oboljelih od dijabetesa (vidjeti poglavlje 4.8).

Liječenje lijekom FLOXILEVO treba odmah prekinuti ako se kod pacijenta javi poremećaj glukoze u krvi i razmotriti alternativnu nefluorohinolonu antibakterijsku terapiju.

Sprečavanje fotoosjetljivosti

Prijavljene su reakcije fotoosjetljivosti prilikom primjene levofloksacina (vidjeti poglavlje 4.8). Preporučuje se da se pacijenti nepotrebno ne izlažu jakom suncu ili vještačkom UV zračenju (npr. kvarc-lampe, solarij), tokom liječenja i 48 sati nakon prestanka liječenja, kako bi se spriječila reakcija fotoosjetljivosti.

Pacijenti liječeni antagonistima vitamina K

Zbog mogućeg povećanja koagulacijskih vrijednosti (PT/INR) i/ili krvarenja kod pacijenata koji se liječe kombinacijom levofloksacina i antagonista vitamina K (npr. varfarin), potrebno je kontrolisati koagulacijske vrijednosti, ako se ti lijekovi primjenjuju istovremeno (vidjeti poglavlje 4.5).

Psihotične reakcije

Psihotične reakcije zabilježene su kod pacijenata liječenih hinolonima, uključujući levofloksacin. U vrlo rijetkim slučajevima one mogu preći u suicidalne misli i autodestruktivno ponašanje - ponekad nakon samo jedne doze levofloksacina (vidjeti poglavlje 4.8). Ako pacijenti razviju takve reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu levofloksacina pri pojavi prvih znakova ili simptoma ovih reakcija a pacijente obavijestiti da kontaktiraju svog lekara za savjet. Treba razmotriti alternativnu antifuorohinolonsku antibakterijsku terapiju i poduzeti odgovarajuće mjere. Preporučuje se oprez ako se levofloksacin koristi u psihotičnih pacijenata ili u pacijenata s psihijatrijskom bolešću u historiji.

Produženje QT intervala

Fluorohinolone, uključujući levofloksacin, treba s oprezom primjenjivati kod pacijenata s poznatim riziko-faktorima koji utiču na produženje QT intervala kao što su:

- kongenitalni sindrom produženog QT intervala;
- istovremena primjena lijekova koji utiču na produženje QT intervala (npr. klase IA i III antiaritmika, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici);
- nekorigovan disbalans elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija);
- oboljenja srca (npr. poremećaj rada srca, miokardijalni infarkt, bradikardija).

Pacijenti starije životne dobi i žene mogu biti više osjetljivi na lijekove koji produžavaju QTc interval. Stoga su potrebne mjere opreza kod ove populacije kada se koriste fluorohinoloni, uključujući levofloksacin (vidjeti poglavlja 4.2. *Osobe starije životne dobi*, 4.5, 4.8. i 4.9).

Periferna neuropatija

Kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzorno-motorne polineuropatije koji rezultiraju parestezijom, hipeestezijom, disestezijom ili slabošću. Pacijente koji se liječe levofloksacinom treba savjetovati da obavijeste svog ljekara prije nastavka liječenja, ako se pojave simptomi neuropatije poput boli, peckanja, trnaca, ukočenosti ili slabosti kako bi se spriječio razvoj potencijalno nepovratnog stanja (vidjeti poglavlje 4.8).

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi nekroze jetre do fatalnog zatajenja jetre sa levofloksacinom, posebno kod pacijenata s prisutnim ozbiljnim oboljenjima, npr. sepsa (vidjeti poglavlje 4.8). Ako se jave znaci i simptomi hepatičnog oboljenja kao što su anoreksija, žutica, taman urin, pruritus ili tvrd abdomen, pacijente treba savjetovati da obustave liječenje i kontaktiraju sa svojim ljekarom.

Pogoršanje miastenije gravis

Fluorohinoloni, uključujući levofloksacin, posjeduju neuromuskularnu blokirajuću aktivnost, te mogu uzrokovati povećanu slabost mišića kod pacijenata sa miastenijom gravis. Tokom postmarketinške faze su prijavljena ozbiljna neželjena dejstva povezana s primjenom fluorohinolona kod pacijenata koji boluju od miastenije gravis, uključujući smrt i potrebu za respiratornom podrškom. Levofloksacin se ne preporučuje kod pacijenata s poznatom historijom miastenije gravis.

Poremećaji vida

Ako dođe do pojave poremećaja vida ili bilo kojeg neželjenog dejstva na očima, potrebno je odmah savjetovanje s oftalmologom (vidjeti poglavlja 4.7. i 4.8).

Superinfekcije

Primjena levofloksacina, pogotovo produžena, može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama. Ako se superinfekcija javi tokom terapije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Interferenca sa laboratorijskim testovima

Kod pacijenata liječenih levofloksacinom, određivanje opijata u urinu može dati lažno pozitivne rezultate. Dobijene rezultate je neophodno potvrditi specifičnijim metodama.

Levofloksacin može inhibirati rast *Mycobacterium tuberculosis* i stoga dati lažno negativne rezultate u bakteriološkoj dijagnozi tuberkuloze.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/nesposobnost srčanog zaliska

Epidemiološke studije ukazuju na povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebno kod osoba starije životne dobi i regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska, nakon uzimanja fluorohinolona.

Zabilježeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad zakomplikovani puknućem (uključujući i fatalne), te regurgitacije/nesposobnosti bilo kojeg od srčanih zalizaka u pacijenata koji su primali fluorohinolone (vidjeti poglavlje 4.8).

Prema tome, fluorohinoloni se mogu koristiti samo nakon pažljive procjene rizika i koristi i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa bolešću aneurizme prisutnoj u porodičnoj historiji ili kongenitalne bolesti srčanog zaliska, ili kod pacijenata sa dijagnozom već postojeće aneurizme aorte i/ili disekcije aorte ili bolesti srčanog zaliska, ili u prisustvu drugih faktora rizika ili predisponirajućih stanja:

- za obje, aneurizmu i disekciju aorte i regurgitaciju/nesposobnost srčanog zaliska (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su *Marfanov* sindrom ili *Ehlers-Danlosov* sindrom, *Turnerov* sindrom, *Behcetova* bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (vaskularni poremećaji kao što su *Takayasu* arteritis ili arteritis gigantskih ćelija ili poznata arteroskleroza ili *Sjögrenov* sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/nesposobnost srčanog zaliska (npr. infektivni endokarditis)

Rizik od aneurizme i disekcije aorte te njihova puknuća se također može povećati u pacijenata koji se istovremeno liječe sistemskim kortikosteroidima.

U slučaju iznenadnog bola u trbuhu, grudima ili leđima, pacijentima treba savjetovati da se odmah obrate ljekar u službi hitne pomoći.

Pacijentima treba savjetovati da hitno potraže pomoć ljekara u slučaju akutne dispneje, novog početka lupanja srca ili razvoja edema trbuha ili donjih ekstremiteta.

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis može se primijetiti kod pacijenata koji uzimaju levofloksacin. Pacijente treba upoznati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa.

Pacijenti koji osjećaju mučninu, malaksalost, nelagodu u abdomenu, akutnu bol u abdomenu ili povraćanje trebaju odmah proći procjenu ljekara. Ako se posumnja na akutni pankreatitis, liječenje levofloksacinom treba prekinuti; ako se potvrdi, levofloksacin se ne smije ponovno uvoditi. Potreban je oprez kod pacijenata s pankreatitisom u anamnezi (vidjeti poglavlje 4.8).

Poremećaji krvi

Tokom liječenja levofloksacinom može se razviti zatajenje koštane srži, uključujući leukopeniju, neutropeniju, pancitopeniju, hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, aplastičnu anemiju ili agranulocitozu (vidjeti poglavlje 4.8). Ako se posumnja na bilo koji od ovih poremećaja krvi, treba pratiti krvnu sliku. U slučaju abnormalnih rezultata, treba razmotriti prekid liječenja levofloksacinom.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lijek sadrži 15,4 mmol (354 mg) natrijuma u 100 ml rastvora za infuziju. Navedeno je potrebno uzeti u obzir kod pacijenata na ishrani sa kontrolisanim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efekat drugih lijekova na lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju

Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

U kliničkom ispitivanju nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije levofloksacina sa teofilinom. Međutim, kada se hinoloni daju istovremeno sa teofilinom, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima ili drugim sredstvima koja snižavaju prag cerebralnih napada, može se pojaviti izrazito sniženje praga cerebralnih napada.

Koncentracije levofloksacina bile su 13% veće u prisustvu fenbufena u odnosu na pojedinačnu primjenu levofloksacina.

Probenecid i cimetidin

Probenecid i cimetidin imaju statistički značajan učinak na eliminaciju levofloksacina. Cimetidin smanjuje bubrežni klirens levofloksacina za 24%, a probenecid za 34%. Oba lijeka mogu blokirati renalnu tubularnu sekreciju levofloksacina. Međutim statistički značajne kinetičke razlike pri dozama ispitivanim u studiji, nisu bile klinički važne.

Treba biti oprezan kada se levofloksacin daje istovremeno sa lijekovima koji utiču na tubularnu bubrežnu sekreciju, kao što su probenecid i cimetidin, posebno kod pacijenata sa narušenom funkcijom bubrega.

Druge važne informacije

Kliničke farmakološke studije pokazale su da nije došlo do klinički značajne promjene farmakokinetike levofloksacina kada se levofloksacin primjenjivao zajedno sa sljedećim lijekovima: kalcijum karbonat, digoksin, glibenklamid, ranitidin.

Djelovanje lijeka FLOXILEVO rastvor za infuziju na druge lijekove

Ciklosporin

Poluživot ciklosporina bio je povećan za 33% kad se primjenjivao istovremeno sa levofloksacinom.

Antagonisti vitamina K

Povećanje testova koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenje, koje može biti ozbiljno, zabilježeno je kod pacijenata koji su bili istovremeno liječeni levofloksacinom i antagonistima vitamina K (npr. varfarin). Zbog toga je potrebno pratiti koagulacijske testove kod pacijenata koji uzimaju antagoniste vitamina K (vidjeti poglavlje 4.4).

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Levofloksacin, kao i ostale fluorohinolone, treba s oprezom primjenjivati kod pacijenata koji su primali lijekove koji utiču na produženje QT intervala (npr. antiaritmici IA i III klase, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti poglavlje 4.4. *Produženje QT intervala*).

Druge važne informacije

U farmakokinetičkim ispitivanjima interakcija, levofloksacin nije uticao na farmakokinetiku teofilina (koji predstavlja ispitni supstrat za CYP1A2), što ukazuje da levofloksacin nije CYP1A2 inhibitor.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni levofloksacina kod trudnica. Studije na životinjama nisu indikovale direktne ili indirektne štetne efekte koji se odnose na reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3).

Međutim, zbog nedostatka podataka iz ispitivanja na ljudima i zbog opasnosti od oštećenja zglobne hrskavice organizama u razvoju, koje mogu uzrokovati fluorohinoloni, što su pokazala ispitivanja na životinjama, levofloksacin se ne smije davati trudnicama (vidjeti poglavlja 4.3. i 5.3).

Dojenje

Levofloksacin je kontraindikovano kod dojlja. Ne postoji dovoljan broj informacija o izlučivanju levofloksacina u humano mlijeko; međutim, poznato je da se drugi fluorohinoloni izlučuju u mlijeko dojlja. U nedostatku podataka o uticaju na ljude i zbog opasnosti od oštećenja zglobne hrskavice organizama u razvoju, koje mogu uzrokovati fluorohinoloni, što su pokazala ispitivanja na životinjama, levofloksacin se ne smije davati dojiljama (vidjeti poglavlja 4.3. i 5.3).

Plodnost

Levofloksacin nije uzrokovao poremećaje plodnosti ili reproduktivne toksičnosti kod štakora.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ FLOXILEVO ima mali ili umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Neka neželjena dejstva (npr. vrtoglavica/ošamućenost, pospanost, poremećaji vida) mogu oslabiti pacijentovu sposobnost koncentracije i reagovanja, te stoga predstavljaju opasnost u situacijama kad su te sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama).

4.8. Neželjena dejstva

Sljedeće informacije temelje se na rezultatima kliničkih ispitivanja na više od 8.300 pacijenata i širokom postmarketinškom iskustvu.

Učestalosti u ovoj tabeli su definisane koristeći sljedeću konvenciju: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($> 1/100$, $< 1/10$), manje često ($> 1/1.000$, $< 1/100$), rijetko ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake frekvence su neželjena dejstva poredana prema padajućoj ozbiljnosti.

Tabela neželjenih dejstava

Sistemska organska klasifikacija	Često ($> 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($> 1/1.000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($> 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		gljivične infekcije uključujući <i>Candida</i> infekcije, patogen rezistencija		
Poremećaji krvi i limfnog sistema		leukopenija, eozinofilija	trombocitopenija, neutropenija	zatajenje koštane srži uključujući aplastičnu anemiju, pancitopenija, agranulocitoza, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sistema			angioedem, reakcije preosjetljivosti (vidjeti poglavlje 4.4)	anafilaktički šok ^a , anafilaktoidni šok ^a (vidjeti poglavlje 4.4)
Endokrini poremećaji			sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji		anoreksija	hipoglikemija,	hiperglikemija

metabolizma i prehrane			posebno kod oboljelih od dijabetesa, hipoglikemijska koma (vidjeti poglavlje 4.4)	(vidjeti poglavlje 4.4)
Psihijatrijski poremećaji*	nesanica	anksioznost, stanje konfuzije, nervoza	psihotične reakcije (sa npr. halucinacijama, paranoja), depresija, agitacija, abnormalni snovi, noćne more, delirijum	psihotični poremećaji s autodestruktivnim ponašanjem, uključujući suicidalne misli ili djela (vidjeti poglavlje 4.4) manija, napad panike
Poremećaji nervnog sistema*	glavobolja, omaglica	pospanost, tremor, disgeuzija	konvulzije (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4), parestezija, poremećaj memorije	periferna senzorna neuropatija (vidjeti poglavlje 4.4), periferna senzorno-motorna neuropatija (vidjeti poglavlje 4.4), parozmija, uključujući anozmiju, diskinezija, poremećaji ekstrapiramidalnog sistema, ageuzija, sinkopa, benigna intrakranijalna hipertenzija mioklonus, neuralgija
Poremećaji oka*			vizuelni poremećaji kao što je zamagljen vid (vidjeti poglavlje 4.4)	prolazni gubitak vida (vidjeti poglavlje 4.4), uveitis
Poremećaji uha i labirinta*		<i>vertigo</i>	tinitus	gubitak sluha, poremećaj sluha
Srčani poremećaji**			tahikardija, palpitacija	ventrikularna tahikardija koja može rezultirati u srčanom arestu, ventrikularna aritmija i <i>torsade de pointes</i> (prijavljeni uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala), produžen QT interval na EKG-u (vidjeti poglavlja 4.4. i 4.9)
Vaskularni poremećaji**	flebitis		hipotenzija	
Poremećaji respiratornog sistema, grudnog koša i sredogruda		dispneja		bronhospazam, alergijski pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	proliv, povraćanje, mučnina	abdominalni bol, dispepsija, flatulencija, konstipacija		proliv - hemoragijski koji u vrlo rijetkim slučajevima može biti indikativan za enterokolitis, uključujući pseudomembranozni kolitis (vidjeti poglavlje

				4.4), pankreatitis (vidjeti poglavlje 4.4)
Hepatobilijarni poremećaji	porast jetrinih enzima (ALAT/ASAT, alkalna fosfataza, GGT)	porast vrijednosti bilirubina u krvi		žutica i ozbiljno oštećenje jetre, uključujući fatalne slučajeve s akutnim zatajenjem jetre, primarno kod pacijenata sa teškim oboljenjima (vidjeti poglavlje 4.4), hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva ^b		osip, pruritus, urtikarija, hiperhidroza	Reakcija lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti poglavlje 4.4), fiksna erupcija izazvana lijekom	toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnsonov</i> sindrom, eritema multiforme, reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti poglavlje 4.4), leukocitoklastični vaskulitis, stomatitis hiperpigmentacija kože, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (vidjeti poglavlje 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva*		artralgija, mialgija	poremećaji tetive (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4) uključujući tendinitis (npr. Ahilova tetiva), mišićna slabost koja može biti od posebne važnosti kod pacijenata oboljelih od miastenije gravis (vidjeti poglavlje 4.4)	rabdomioliza, puknuće tetive (npr. Ahilova tetiva) (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4), puknuće ligamenata, puknuće mišića, artritis
Renalni i urinarni poremećaji		povećan nivo kreatinina u krvi	akutno zatajenje bubrega (npr. usljed intersticijskog nefritisa)	
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene*	reakcije na mjestu primjene (bol, crvenilo)	astenija	pireksija	bol (uključujući bol u leđima, grudnom košu i ekstremitetima)

^a anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije se mogu nekad javiti i nakon prve doze

^b mukokutane reakcije se mogu ponekad javiti i nakon prve doze

Ostala neželjena dejstva povezana s primjenom fluorohinolona uključuju:

- napade porfirije kod pacijenata koji boluju od porfirije.

* Vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (do nekoliko mjeseci ili godina), onemogućujućih i potencijalno nepovratnih ozbiljnih neželjenih reakcija lijekova koje utiču na nekoliko, ponekad višestrukih, organskih sistemskih klasa i čula (uključujući reakcije kao što su tendonitis, puknuće tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, poremećaj hodanja, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaj spavanja anksioznost, napade panike, depresiju i suicidalne misli), poremećaj pamćenja i koncentracije i oštećenjem sluha, vida, ukusa i mirisa) prijavljene su u nekim slučajevima pri upotrebi hinolona i fluorohinolona bez obzira na postojeće faktore rizika (vidjeti poglavlje 4.4).

****** Zabilježeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad zakomplikovani puknućem (uključujući i fatalne), te regurgitacije/nesposobnosti bilo kojeg od srčanih zalizaka u pacijenata koji su primali fluorohinolone (vidjeti poglavlje 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prema ispitivanjima toksičnosti na životinjama ili kliničko-farmakološkim studijama sa supratapijskim dozama, najvažniji znaci koji se mogu očekivati nakon akutnog predoziranja levofloksacin rastvorom za infuziju su simptomi na centralnom nervnom sistemu kao što su konfuzija, vrtoglavica, poremećaj svijesti i konvulzije, kao i produženje QT intervala.

Tokom postmarketinških iskustava primijećen je uticaj na CNS uključujući stanje konfuzije, konvulziju, halucinacije i tremor.

U slučaju predoziranja treba započeti simptomatsko liječenje. Potrebno je napraviti EKG zbog mogućnosti produženja QT intervala. Hemodijaliza, uključujući peritonealnu dijalizu i CAPD nisu djelotvorne u uklanjanju levofloksacina iz organizma. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu, antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, hinolonski antibakterijski lijekovi, fluorohinoloni, levofloksacin

ATC kod: J01MA12

Levofloksacin je sintetički antibakterijski lijek iz klase fluorohinolona i predstavlja S (-) enantiomer racemata lijeka ofloksacina.

Mehanizam djelovanja

Kao fluorohinolonski antibiotik, levofloksacin djeluje na kompleks DNK-DNK giraze i topoizomerazu IV.

Farmakokinetička/farmakodinamička veza

Stepen baktericidnog djelovanja levofloksacina zavisi od nivoa maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) ili površine ispod krive (PIK) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK).

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na levofloksacin je stečena postepenim procesom mutacije oba tipa II topoizomeraza, DNK giraze i topoizomeraze IV. Drugi mehanizmi rezistencije kao što su permeabilna barijera (često u *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizmi efluksa mogu takođe uticati na osjetljivost levofloksacina.

Uočena je unakrsna rezistencija levofloksacina i drugih fluorohinolona. Usljed mehanizma djelovanja, nije uočena opšta unakrsna rezistencija između levofloksacina i drugih klasa antibakterijskih lijekova.

Granice djelotvornosti

EUCAST je preporučio granice djelotvornosti levofloksacina, odvajajući osjetljive od osjetljivih organizama s povećanom izloženošću i osjetljive organizme s povećanom izloženošću od rezistentnih koji su predstavljeni u tabeli ispod za MIK testiranje (mg/l).

EUCAST kliničke MIK granice osjetljivosti levofloksacina (verzija 10.0, 2020-01-01):

Patogen	Osjetljivost	Rezistentnost
Enterobacterales	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Koagulaza negativni stafilokoki</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus grupe A,B,C i G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Maraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola i urinae</i> ²	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Farmakokinetičke/farmakodinamičke granične vrijednosti	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
1: samo nekomplikovane infekcije urinarnog sistema		
2: osjetljivost se može zaključiti iz osjetljivosti na ciprofloksacin		

Prevalenca rezistencije može za pojedine sojeve varirati geografski i vremenski, pa je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno kada se liječe teške infekcije. Po potrebi, zatražiti savjet eksperta kada lokalna prevalenca rezistencije ukazuje da je korist za liječenje agensa upitna u nekim vrstama infekcija.

Uobičajeno osjetljivi mikroorganizmi

Aerobne gram-pozitivne bakterije:

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus meticilin-osjetljivi
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 za koje stečena rezistencija može predstavljati problem

Aerobne gram-pozitivne bakterije:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus metilicilin-rezistentni[#]

Koagulaza negativni *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

Nasljedno rezistentni sojevi:

Aerobne gram-pozitivne bakterije:

Enterococcus faecium

[#] Metilicilin-rezistentni *S.aureus* vrlo često pokazuje korezistenciju na fluorohinolone, uključujući levofloksacin.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Oralno primijenjen levofloksacin brzo se i u potpunosti apsorbira i postiže maksimalne koncentracije u plazmi za oko 1-2 sata. Apsolutna bioraspoloživost je oko 99-100%.

Hrana ima malo uticaja na apsorpciju levofloksacina.

Ravnotežno stanje se postiže tokom 48 sati pri doznom režimu od 500 mg jednom ili dvaput dnevno.

Distribucija

Oko 30-40% levofloksacina veže se za serumske proteine.

Srednji volumen distribucije levofloksacina je otprilike 100 l nakon pojedinačne doze i ponovljenih doza od 500 mg, indikujući na obimnu distribuciju u tkiva.

Prodiranje u tkiva i tjelesne tečnosti

Levofloksacin prodire u bronhijalnu mukozu, epitelijalnu tečnost, alveolarne makrofage, plućno tkivo, kožu (vodeni plikovi), tkivo prostate i urin. Međutim, levofloksacin slabo prodire u cerebro-spinalnu tečnost.

Biotransformacija

Levofloksacin se metaboliše u manjoj mjeri, a metaboliti su mu dezmetil-levofloksacin i levofloksacin N-oksidi. Ti metaboliti čine manje od 5% doze izlučene u urin. Levofloksacin je stereochemijski stabilan i ne prolazi hiralinu inverziju.

Eliminacija

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

Srednji prividni ukupni klirens levofloksacina nakon 500 mg pojedinačne doze je bio 175 +/- 29,2 ml/min.

Nema velikih razlika u farmakokinetici levofloksacina nakon intravenske i oralne primjene, što upućuje da se oralna i intravenska primjena mogu izmjenjivati.

Linearnost

Levofloksacin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu od 50 do 1.000 mg.

Posebne populacije

Pacijenti sa narušenom funkcijom bubrega

Narušena funkcija bubrega utiče na farmakokinetiku levofloksacina. Slabljenjem bubrežne funkcije smanjuju se renalna eliminacija i klirens, a poluživot eliminacije raste kao što je prikazano u tabeli ispod.

Farmakokinetika kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom nakon primijenjene pojedinačne oralne doze od 500 mg:

Cl _{cr} [ml/min]	<20	20-49	50-80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [sat]	35	27	9

Pacijenti starije životne dobi

Nema značajnih razlika u kinetici levofloksacina između pacijenata starije i mlađe životne dobi, osim kod onih povezanih sa razlikama u klirensu kreatinina.

Polne razlike

Odvojene analize za muške i ženske osobe pokazale su male do zanemarive polne razlike u farmakokinetici levofloksacina. Nema pokazatelja da su te polne razlike klinički važne.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na osnovu studija toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljene doze, kancerogenog potencijala i toksičnosti za reprodukciju i razvoj, neklinički podaci ukazuju da nema značajnog štetnog efekta na ljude.

Levofloksacin ne utiče na fertilitet niti reproduktivnost kod pacova, a jedini učinak na fetus bio je kasnije sazrijevanje kao rezultat toksičnosti kod majke.

Levofloksacin ne indukuje mutaciju gena kod bakterija ili ćelija sisara, ali indukuje hromozomske promjene u ćelijama pluća kineskog hrčka *in vitro*. Ovi se učinci mogu pripisati inhibiciji topoizomeraze II. *In vivo* testovi (mikronukleus, izmjena sestrinskih hromatida, nepravilna DNK sinteza, dominantni letalni testovi) nisu pokazali bilo kakav genotoksični potencijal.

Ispitivanja na miševima pokazala su da levofloksacin posjeduje fototoksičnu aktivnost samo pri vrlo 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 je pokazao efekte na hrskavicu (stvaranje ispupčenja i udubljenja) u štakora i pasa. Ti nalazi bili su izražajniji kod mladih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Natrijum hlorid,
hidrohloridna kiselina,
natrijum hidroksid,
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju se ne smije miješati sa heparinom ili alkalnim rastvorima (npr. natrijum hidrogen karbonat).

6.3. Rok trajanja

36 mjeseca.

Lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju treba upotrijebiti u roku od 3 dana nakon otvaranja vanjskog pakovanja i u roku od 3 sata nakon probijanja gumenog čepa.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti.

Nije potrebna zaštita od svjetlosti za vrijeme infuzije.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Bezbojna staklena bočica od 100 ml sa *flip-off* aluminijskom sigurnosnom kapsulom u kombinaciji s plavim polipropilenskim diskom i gumenim čepom obloženim teflonom. Svaka kartonska kutija sadrži bočicu i polietilensku vješalicu.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

Lijek FLOXILEVO rastvor za infuziju kompatibilan je sa sljedećim rastvorima za infuziju:

- 0,9%-tnim rastvorom natrijum hlorida,
- 5%-tnim rastvorom dekstroze,
- 2,5%-tnom dekstrozom u *Ringerovom* rastvoru,
- kombinovanim rastvorima za parenteralnu prehranu (aminokiseline, ugljikohidrati, elektroliti).

6.7 Režim izdavanja

ZU - Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1
34303 Küçükçekmece/İstanbul
Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Deva Holding A.Ş.
Dumlupınar Mahallesi, Ankara Caddesi No: 2,
Kartepe, Kocaeli
Turska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac
Bistarac, Magistralni put bb,
75 300 Lukavac
Bosna i Hercegovina
Tel: + 387 35 369 880
Fax: + 387 35 369 875
www.unifarm.ba

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Floxilevo, 500 mg/100 ml (5 mg/ml) rastvor za infuziju, 1 bočica: 04-07.3-2-13108/25 od 12.06.2026.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

12.06.2026.