

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levalox 250 mg comprimate filmate
Levalox 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține levofloxacină 250 mg sub formă de levofloxacină hemihidrat.
Fiecare comprimat filmat conține levofloxacină 500 mg sub formă de levofloxacină hemihidrat.

Excipienți cu efect cunoscut:

	comprimate filmate 250 mg	comprimate filmate 500 mg
Sunset yellow FCF (E110)	0,02 mg (mg/comprimat)	0,038 mg (mg/comprimat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Levalox 250 mg

Comprimate filmate de culoare roz, alungite, biconvexe, marcate cu o linie mediană și dimensiuni: lungime 13,7 mm, lățime 6,7 mm și grosime 3,8 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Levalox 500 mg

Comprimate filmate de culoare portocalie, alungite, biconvexe, marcate cu o linie mediană și dimensiuni: lungime 19,3 mm, lățime 7,8 mm și grosime de 5,0 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levalox comprimate filmate este indicat la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pielonefrită acută și infecții complicate ale tractului urinar (vezi pct. 4.4)
- Prostatita bacteriană cronică
- Antrax respirator: profilaxie post-expunere și tratament (vezi pct. 4.4).

În infecțiile menționate mai jos, Levalox trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor agenți antibacterieni, care sunt recomandați în mod obișnuit pentru tratamentul acestor infecții.

- Sinuzită bacteriană acută.

- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșita.
- Pneumonie comunitară.
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi.
- Cistită necomplicată (vezi pct. 4.4).

De asemenea, Levalox poate fi utilizat pentru completarea cursului tratamentului la pacienții care au prezentat ameliorare clinică în timpul tratamentului inițial cu levofloxacină administrată intravenos.

Pentru utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene trebuie luate în considerare ghidurile oficiale de tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Levalox comprimate filmate se administrează o dată sau de două ori pe zi. Doza depinde de tipul și severitatea infecției și de sensibilitatea microorganismului patogen suspectat.

Levalox poate fi de asemenea utilizat pentru completarea cursului tratamentului la pacienții care au prezentat ameliorare clinică în timpul tratamentului inițial cu levofloxacină administrată intravenos. Datorită bioechivalenței dintre formele parenterală și orală, se pot utiliza aceleași doze.

Doze

Se pot face următoarele recomandări privind doza de levofloxacină:

Doze pentru pacienții cu funcția renală normală (clearance-ul creatininei > 50 ml/min)

Indicație	Schema de tratament pentru administrare zilnică (în funcție de severitate)	Durata tratamentului (în funcție de severitate)
Sinuzită bacteriană acută	500 mg o dată pe zi	10 - 14 zile
Exacerbare bacteriană acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșită	500 mg o dată pe zi	7 - 10 zile
Pneumonie comunitară	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7 - 14 zile
Pielonefrită acută	500 mg o dată pe zi	7 - 10 zile
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg o dată pe zi	7 - 14 zile
Cistită necomplicată	250mg o dată pe zi	3 zile
Prostatită bacteriană cronică	500 mg o dată pe zi	28 zile
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7 - 14 zile
Antrax respirator	500 mg o dată pe zi	8 săptămâni

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/min)

	Schema de tratament		
	250 mg/24 ore	500 mg/24 ore	500 mg/12 ore
Clearance-ul creatininei	<i>prima doză: 250 mg</i>	<i>prima doză: 500 mg</i>	<i>prima doză: 500 mg</i>

50-20 ml/min	<i>apoi</i> : 125 mg/24 ore	<i>apoi</i> : 250 mg/24 ore	<i>apoi</i> : 250 mg/12 ore
19-10 ml/min	<i>apoi</i> : 125 mg/48 ore	<i>apoi</i> : 125 mg/24 ore	<i>apoi</i> : 125 mg/12 ore
< 10 ml/min(inclusiv hemodializă șiDPCA) ¹	<i>apoi</i> : 125 mg/48 ore	<i>apoi</i> : 125 mg/24 ore	<i>apoi</i> : 125 mg/24 ore

¹Nu sunt necesare doze suplimentare după hemodializă sau dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA).

Pacienți cu disfuncție hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece levofloxacină nu este metabolizată hepatic într-o proporție semnificativă și este excretată, în cea mai mare parte, pe cale renală.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici, cu excepția cazului în care trebuie luată în considerare funcția renală (vezi pct. 4.4 “Tendinită și ruptură de tendon” și “Prelungirea intervalului QT”).

Copii și adolescenți

Levalox este contraindicat la copii și adolescenți în perioada de creștere (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Comprimatele Levalox trebuie înghițite fără a fi zdrobite și cu o cantitate suficientă de lichid. Acestea pot fi divizate pe linia mediană, pentru ajustarea dozei. Comprimatele pot fi luate în timpul meselor sau între mese. Comprimatele Levalox trebuie luate cu cel puțin două ore înainte sau după administrarea de săruri de fier, săruri de zinc, antiacide conținând magneziu sau aluminiu, sau didanozină (doar formele farmaceutice de didanozină cu aluminiu sau magneziu din antiacide) și sucralfat, deoarece poate apărea reducerea absorbției (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Comprimatele de levofloxacină nu trebuie utilizate:

- la pacienți cu hipersensibilitate la levofloxacină sau altă chinolonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- la pacienți cu epilepsie,
- la pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor induse de administrarea de fluorochinolone,
- la copii sau adolescenți în perioada de creștere,
- în timpul sarcinii,
- la femei care alăptează.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea levofloxacină trebuie evitată la pacienții care au prezentat reacții adverse severe în trecut în timpul utilizării medicamentelor ce conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). La acești pacienți, tratamentul cu levofloxacină trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni terapeutice alternative și după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu (vezi și pct. 4.3).

S. aureus rezistent la meticilină este foarte probabil să prezinte rezistență încrucișată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină. Prin urmare, levofloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor diagnosticate sau suspectate cu SARM, cu excepția cazului în care rezultatele testelor de laborator au confirmat sensibilitatea microorganismului la levofloxacină (iar medicamentele antibacteriene recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul infecțiilor cu SARM sunt considerate inadecvate).

Levofloxacină poate fi utilizată în tratamentul sinuzitei acute bacteriene și exacerbări ale bronșitei cronice, atunci când aceste infecții au fost diagnosticate corect.

Rezistența *E. coli* la fluorochinolone - microorganismul patogen cel mai frecvent implicat în infecțiile tractului urinar - este variabilă pe teritoriul Uniunii Europene. Medicii care prescriu acest medicament sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența locală a rezistenței *E. coli* la fluorochinolone.

Antrax respirator

Utilizarea la om se bazează pe date privind sensibilitatea *in vitro* a *Bacillus anthracis* și pe date experimentale obținute la animale, împreună cu date limitate obținute din utilizarea la om. Medicii curanți trebuie să citească documentele privind consensul național și/sau internațional referitor la tratamentul antraxului.

Reacții adverse severe la medicament prelungite, invalidante și potențial ireversibile

În cazul pacienților care au primit chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârstă și factori de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse severe prelungite (care au continuat luni sau ani), invalidante și potențial ireversibile, care au afectat diferite sisteme, uneori multiple, ale organismului (la nivel musculo-scheletic, nervos, psihic și al organelor de simț) . Levofloxacină trebuie întreruptă imediat la primele semne sau simptome ale oricărei reacții adverse severe, iar pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul curant pentru recomandări.

Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată. La primul semn de tendinită (de exemplu umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu levofloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

Anevrism și disecție de aortă , regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace

Studiile epidemiologice raportează un risc crescut de anevrism de aortă și disecție de aortă, în special la vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de anevrisme și disecție de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace, la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale de anevrism ori de boală congenitală de valvă cardiacă, sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic preexistent și/sau disecție aortică ori boală valvulară cardiacă, sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care predispun

- atât la anevrism și disecție de aortă, cât și la regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetența unei valve cardiace (de exemplu, afecțiuni ale țesutului conjunctiv precum sindromul Marfan sau sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Turner, boala Behcet, hipertensiunea arterială, artrita reumatoidă) sau, în plus,
- la anevrism și disecție de aortă (de exemplu afecțiuni vasculare precum arterita Takayasu sau arterita cu celule gigante, sau ateroscleroză diagnosticată, sau sindromul Sjögren) sau, în plus,
- la regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetența unei valve cardiace (de exemplu endocardita infecțioasă).

De asemenea, riscul de anevrism și disecție de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu acțiune sistemică.

În caz de durere brusc instalată la nivel abdominal, toracic sau dorsal, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un departament medical de urgență.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, în caz de dispnee acută, palpitații cardiace nou apărute sau în caz de apariție a edemului la nivelul abdomenului sau al extremităților

inferioare.

Infecție asociată cu Clostridium difficile

Diareea apărută în cursul sau după tratamentul cu levofloxacină (inclusiv la câteva săptămâni după tratament), în special dacă este severă, persistentă și/sau sanguinolentă, poate fi simptomul infecției asociate cu *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile-associated disease-CDAD*). CDAD poate varia în severitate de la ușoară până la punerea în pericol a vieții, forma sa cea mai severă fiind colita pseudomembranoasă (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este important ca acest diagnostic să se ia în considerare la pacienții care dezvoltă diaree gravă în timpul sau după tratamentul cu levofloxacină. În cazul în care este suspectată sau diagnosticată CDAD, administrarea levofloxacinii trebuie oprită imediat și trebuie inițiat fără întârziere tratamentul adecvat. Medicamentele care inhibă peristaltismul intestinal sunt contraindicate în această situație clinică.

Pacienți cu predispoziție la convulsii

Chinolonele pot să scadă pragul convulsivant și pot să declanșeze episoade convulsive. Levofloxacină este contraindicată la pacienții cu antecedente de epilepsie (vezi pct. 4.3) și, similar altor chinolone, trebuie administrată cu mare precauție la pacienții cu predispoziție la episoade convulsive sau cu tratament asociat cu substanțe active care scad pragul convulsivant, cum este teofilina (vezi pct. 4.5). În cazul apariției convulsiilor, tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Pacienții cu deficit latent sau manifest al activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei pot fi predispuși la reacții hemolitice, atunci când sunt tratați cu chinolone antibacteriene. Prin urmare, în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la acești pacienți, aceștia trebuie monitorizați pentru posibila apariție a hemolizei.

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece levofloxacină este excretată, în principal, pe cale renală, doza de levofloxacină trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Reacții de hipersensibilitate

Levofloxacină poate determina reacții de hipersensibilitate grave, care pot pune în pericol viața (de exemplu angioedem până la șoc anafilactic), ocazional chiar după administrarea primei doze (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să întrerupă imediat tratamentul și să se adreseze medicului curant sau unui medic din departamentul de urgență, care va iniția măsurile de urgență adecvate.

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea levofloxacinii au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate severe (SCAR), incluzând necroliză epidermică toxică (TEN: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindrom Stevens Johnson (SJS) și reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune în pericol viața sau pot fi letale (vezi pct. 4.8). La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea levofloxacinii trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, TEN sau DRESS la utilizarea levofloxacinii, tratamentul cu levofloxacină nu trebuie reluat la acest pacient în orice moment.

Modificări ale glicemiei

Similar tuturor chinolonelelor, au fost raportate modificări ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemie, cât și hiperglicemie, care apar mai frecvent la vârstnici, de obicei la pacienții cu diabet zaharat tratați concomitent cu un antidiabetic oral (de exemplu glibenclamidă) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt imediat dacă un pacient raportează tulburări ale glicemiei și trebuie luat în considerare un tratament antibacterian alternativ non-fluorochinolon.

Prevenirea fotosensibilizării

La administrarea levofloxacinii, a fost raportată fotosensibilizare (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să nu se expună, dacă nu este necesar, la lumină solară puternică sau la raze UV artificiale (de exemplu lampă cu ultraviolete, solar), în timpul tratamentului și timp de 48 de ore după întreruperea tratamentului, pentru a preveni fotosensibilizarea.

Pacienți tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Din cauza posibilității creșterii valorilor testelor de coagulare (timp de protrombină/INR) și/sau apariției sângerărilor, la pacienții tratați cu levofloxacină concomitent cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarina), trebuie monitorizate testele de coagulare (vezi pct. 4.5).

Reacții psihotice

Au fost raportate reacții psihotice la pacienții cărora li se administrează chinolone, inclusiv levofloxacină. În cazuri foarte rare, acestea au progresat până la idei suicidare și comportament de auto-vătămare, uneori numai după o doză unică de levofloxacină (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul dezvoltă astfel de reacții, trebuie imediat întreruptă administrarea levofloxacinii, la primele semne sau simptome ale acestor reacții, iar pacienții trebuie sfătuiți să-și contacteze medicul pentru indicații. Ar trebui luat în considerare un tratament antibacterian alternativ non-fluorochinolonic și trebuie instituite măsuri adecvate. Se recomandă precauție în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la pacienți psihotici sau cu antecedente de afecțiuni psihice.

Prelungirea intervalului QT

Se recomandă precauție atunci când sunt utilizate fluorochinolonele, inclusiv levofloxacină, la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt, de exemplu:

- sindrom de interval QT prelungit congenital;
- utilizarea concomitentă de medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT (de exemplu, antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice);
- dezechilibre electrolitice necorectate (de exemplu, hipokaliemie, hipomagneziemie);
- afecțiuni cardiace (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie).

Pacienții vârstnici și femeile pot fi mai sensibili la medicamentele care prelungesc intervalul QT. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când sunt utilizate fluorochinolone, inclusiv levofloxacină, la aceste grupe de pacienți. (Vezi pct. 4.2 *Vârstnici*, 4.5, 4.8 și 4.9).

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorial-motorie care determină parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune. Pacienții tratați cu levofloxacină trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni apariția unei afecțiuni potențial ireversibile. (vezi pct. 4.8).

Tulburări hepatobiliare

La administrarea levofloxacinii, au fost raportate cazuri de necroză hepatică mergând până la insuficiență hepatică letală, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe, de exemplu sepsis (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului dacă apar semne și simptome de afectare hepatică, cum sunt anorexia, icterul, urina hiperchromă, pruritul sau sensibilitatea abdominală.

Agravare a miasteniei gravis

Fluorochinolonele, inclusiv levofloxacină, au acțiune blocantă neuromusculară și pot agrava slăbiciunea musculară la pacienții cu miastenia gravis. Reacțiile adverse grave, raportate după punerea pe piață, inclusiv decese și necesitatea de susținere a funcției respiratorii, au fost asociate cu utilizarea fluorochinolonelelor la pacienți cu miastenia gravis. Levofloxacină nu este recomandată la pacienții cu antecedente cunoscute de miastenia gravis.

Tulburări de vedere

În cazul afectării vederii sau al apariției oricăror reacții la nivelul ochilor, trebuie solicitat imediat consultul unui medic oftalmolog (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Suprainfecții

Utilizarea levofloxacinii, în special dacă este prelungită, poate determina proliferarea microorganismelor rezistente. În cazul apariției suprainfecției în timpul tratamentului, trebuie aplicate măsurile adecvate.

Influențarea rezultatelor testelor de laborator

La pacienții tratați cu levofloxacină, determinarea opioizilor în urină poate avea rezultate fals-pozitive. Poate fi necesară confirmarea printr-o metodă mai specifică a rezultatelor pozitive la testele de depistare a opioizilor.

Levofloxacina poate inhiba creșterea *Mycobacterium tuberculosis* și, prin urmare, poate determina rezultate fals-negative la testele de diagnostic bacteriologic ale tuberculozei.

Acest medicament conține colorant Sunset Yellow FCF (E110), care poate determina apariția unor reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra levofloxacinii

Săruri de fier, săruri de zinc, antiacide conținând magneziu sau aluminiu, didanozină

Absorbția levofloxacinii este semnificativ redusă dacă se administrează concomitent cu săruri de fier, antiacide conținând magneziu sau aluminiu sau didanozină (formele farmaceutice de didanozină care conțin aluminiu sau magneziu, cu rol protector gastric). Administrarea concomitentă a multivitaminelor ce conțin zinc, pare să reducă absorbția orală a florochinolonelor. Se recomandă ca preparatele care conțin cationi bivalenți sau trivalenți, cum sunt sărurile de fier, sărurile de zinc, antiacidele conținând magneziu sau aluminiu sau didanozină (formele farmaceutice de didanozină care conțin aluminiu sau magneziu, cu rol protector gastric), să se administreze cu 2 ore înainte sau după administrarea comprimatelor de levofloxacină (vezi pct. 4.2). Administrarea concomitentă a sărurilor de calciu are efecte minime asupra absorbției orale a levofloxacinii.

Sucralfat

Biodisponibilitatea levofloxacinii este semnificativ redusă dacă se administrează concomitent cu sucralfat. Dacă pacientul trebuie tratat, atât cu sucralfat, cât și cu levofloxacină, se recomandă ca sucralfatul să se administreze după 2 ore de la administrarea comprimatelor de levofloxacină (vezi pct. 4.2).

Teofilină, fenbufen sau antiinflamatoare nesteroidiene similare

Într-un studiu clinic, nu s-au evidențiat niciun fel de interacțiuni farmacocinetice între levofloxacină și teofilină. Cu toate acestea, poate apărea o scădere marcată a pragului convulsivant când chinolonele sunt administrate în asociere cu teofilină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau alte medicamente care scad pragul convulsivant.

Concentrațiile plasmatice ale levofloxacinii au fost cu aproximativ 13% mai mari în prezența fenbufenului, comparativ cu administrarea ca monoterapie.

Probenecid și cimetidină

Probenecidul și cimetidina au avut un efect semnificativ statistic asupra eliminării levofloxacinii. Clearance-ul renal al levofloxacinii a fost redus de către cimetidină (24%) și probenecid (34%). Reducerea clearance-ului renal este determinată de faptul că ambele medicamente sunt capabile să blocheze secreția tubulară renală a levofloxacinii. Cu toate acestea, la dozele testate în studiu, este puțin probabil ca diferențele farmacocinetice semnificative statistic să fie relevante din punct de vedere clinic.

Este necesară o atenție deosebită atunci când levofloxacină este administrată concomitent cu medicamente care influențează secreția tubulară renală, cum sunt probenecidul și cimetidina, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Alte informații semnificative

Studiile de farmacologie clinică au arătat că farmacocinetica levofloxacină nu a fost influențată într-o măsură relevantă clinic, atunci când levofloxacină a fost administrată concomitent cu următoarele medicamente: carbonat de calciu, digoxină, glibenclamidă, ranitidină.

Efectul levofloxacină asupra altor medicamente

Ciclosporină

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei a crescut cu 33% când a fost administrată concomitent cu levofloxacină.

Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții tratați cu levofloxacină concomitent cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină) au fost raportate creșteri ale valorilor testelor de coagulare (timp de protrombină/INR) și/sau sângerări, care pot fi severe. Ca urmare, la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K, trebuie monitorizate testele de coagulare (vezi pct.4.4).

Medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT

Similar altor fluorochinolone, levofloxacină trebuie utilizată cu prudență la pacienții tratați cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT (de exemplu, medicamente antiaritmice din clasele IA și III, medicamente antidepressiv triciclice, macrolide, antipsihotice) (vezi pct. 4.4 Prelungirea intervalului QT).

Alte informații semnificative

Într-un studiu de farmacocinetică privind interacțiunile, levofloxacină nu a influențat farmacocinetica teofilinei (care este substrat de referință pentru CYP1A2), ceea ce indică faptul că levofloxacină nu este inhibitor al CYP1A2.

Alte forme de interacțiune

Alimente

Nu s-au observat interacțiuni clinic semnificative cu alimentele. De aceea, levofloxacină comprimate poate fi administrată cu sau fără alimente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea levofloxacină la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, în absența datelor la om și din cauza faptului că datele experimentale sugerează un risc de afectare de către fluorochinolone a cartilajelor care suportă greutatea corpului la organismul aflat în perioada de creștere, levofloxacină nu trebuie utilizată la gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Levofloxacină este contraindicată la femeile care alăptează. Informațiile existente cu privire la excreția levofloxacină în laptele uman sunt insuficiente; cu toate acestea, alte fluorochinolone se excretă în laptele uman. În absența datelor la om și din cauza faptului că datele experimentale sugerează un risc de afectare de către fluorochinolone a cartilajelor care suportă greutatea corpului la organismul aflat în perioada de creștere, levofloxacină nu trebuie utilizată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Fertilitatea

Levofloxacină nu a determinat afectarea fertilității sau a funcției de reproducere la șobolani.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Anumite reacții adverse (de exemplu amețeli/ vertij, somnolență, tulburări de vedere) pot afecta capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului și, de aceea, pot constitui un factor de risc în situațiile în care aceste abilități sunt esențiale (de exemplu conducerea unui vehicul sau folosirea utilajelor).

4.8 Reacții adverse

Informațiile următoare se bazează pe datele furnizate din studii clinice efectuate la peste 8300 pacienți și pe o vastă experiență după punerea pe piață a medicamentului.

Frecvențele din acest tabel sunt definite utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$),
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$),
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$),
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$),
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecții fungice, inclusiv infecții cu <i>Candida</i> , rezistență a microorganismului patogen		
Tulburări hematologice și limfatic		Leucopenie, eozinofilie	Trombocitopenie, neutropenie	Pancitopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem, hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)	Șoc anafilactic ^a , șoc anafilactoid ^a (vezi pct. 4.4)
Tulburări endocrine			Sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	Hipoglicemie, în special la pacienții cu diabet zaharat, comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)	Hiperglicemie

Tulburări psihice*	Insomnie	Anxietate, stare confuzională, nervozitate	Reacții psihotice (de exemplu, cu halucinații, paranoia), depresie, agitație, vise anormale, coșmaruri, delir	Tulburări psihotice cu comportament de auto-vătămare, inclusiv ideate suicidară sau tentativă de suicid (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee, amețeli	Somnolență, tremor, disgeuzie	Convulsii (vezi pct. 4.3 și 4.4), parestezii, tulburări ale memoriei	Neuropatie periferică senzitivă (vezi pct. 4.4), neuropatie periferică senzitivo-motorie (vezi pct. 4.4), parosmie, inclusiv anosmie, diskinezie, tulburări extrapiramidale, ageuzie, sincopă, hipertensiune intracraniană benignă
Tulburări oculare*			Tulburări de vedere, cum este vederea încețoșată (vezi pct. 4.4)	Pierdere tranzitorie a vederii (vezi pct. 4.4), uveită
Tulburări acustice și vestibulare*		Vertij	Tinitus	Pierdere a auzului, afectare a auzului
Tulburări cardiace**			Tahicardie, palpitații	Tahicardie ventriculară, care poate duce la stop cardiac, aritmii ventriculare și torsada vârfurilor (raportată predominant la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT), prelungire a intervalului QT observată pe ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare**	Flebită (numai pentru forma injectabilă)		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		Bronhospasm, pneumonită alergică
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, greață	Dureri abdominale, dispepsie, flatulență, constipație		Diaree - hemoragică, care în cazuri foarte rare poate să indice o enterocolită, inclusiv colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4), pancreatită

Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor enzimelor hepatice (ALAT/ASAT, fosfatază alcalină, GGT)	Creștere a bilirubinemiei		Icter și leziuni hepatice severe, inclusiv cazuri de insuficiență hepatică acută letală, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe (vezi pct. 4.4), hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, hiperhidroză	Reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4), erupție fixă indusă medicamentos	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, reacții de fotosensibilizare (vezi pct. 4.4), vasculită leucocitoclastică, stomatită
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv*		Artralgie, mialgie	Afecțiuni ale tendoanelor (vezi pct. 4.3 și 4.4), inclusiv tendinită (de exemplu, la nivelul tendonului lui Ahile), slăbiciune musculară, care poate avea o importanță deosebită la pacienții cu miastenia gravis (vezi pct. 4.4)	Rabdomioliză, ruptură de tendon (de exemplu a tendonului lui Ahile) (vezi pct. 4.3 și 4.4), ruptură de ligament, ruptură musculară, artrită
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creștere a creatininemiei	Insuficiență renală acută (de exemplu din cauza nefritei interstițiale)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Reacție la nivelul locului de perfuzare (durere, eritem)	Astenie	Febră	Durere (inclusiv dureri de spate, toracice și la nivelul extremităților)

^aReacțiile anafilactice și anafilactoide pot apărea, uneori, chiar și după prima doză.

^bReacțiile cutaneo-mucoase pot apărea, uneori, chiar și după prima doză.

*Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează uneori mai multe aparate, sisteme și organe de simț, (inclusiv reacții adverse cum sunt tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, fatigabilitate, afectare a memoriei, tulburări ale somnului și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

**S-au raportat cazuri de anevrism și disecție de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace, la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.4).

Alte reacții adverse care au fost asociate cu administrarea de fluorochinolone includ:

crize de porfirie la pacienții cu porfirie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Conform studiilor de toxicitate efectuate la animale sau studiilor clinice de farmacologie efectuate cu doze mai mari decât cele terapeutice, cele mai importante semne și simptome care sunt de așteptat după supradozajul acut cu levofloxacină sub forma farmaceutică comprimate sunt cele de la nivelul sistemului nervos central, cum sunt confuzie, amețeli, afectarea stării de conștiență și crize convulsive, prelungirea intervalului QT.

În experiența de după punerea pe piață au fost observate efecte asupra SNC, inclusiv stare confuzională, convulsii, halucinații și tremor.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic. Trebuie efectuată monitorizarea ECG, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT. Pentru protecția mucoasei gastrice, pot fi utilizate antiacide. Hemodializa, inclusiv dializa peritoneală și DPCA, nu sunt eficiente pentru eliminarea levofloxacinii din organism. Nu există antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: chinolone antibacteriene, fluorochinolone, codul ATC: J01MA12.

Levofloxacină este un medicament antibacterian de sinteză din clasa fluorochinolonei și este enantiomerul L(-) al substanței active racemice, ofloxacină.

Mecanism de acțiune

Fiind un antibacterian de tip fluorochinolonă, levofloxacină acționează la nivelul complexului ADN-girază și topoizomerazei IV.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Gradul activității bactericide a levofloxacinii depinde de raportul dintre concentrația plasmatică maximă (C_{max}) sau aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și concentrația minimă inhibitorie (CMI).

Mecanism de rezistență

Rezistența la levofloxacină se dobândește printr-un proces treptat de apariție a unor mutații ale situsului țintă de la nivelul ambelor topoizomeraze de tip II, ADN girazei și topoizomerazei IV. Alte mecanisme ale rezistenței, cum sunt reducerea permeabilității membranelor (frecventă la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux pot influența, de asemenea, sensibilitatea la levofloxacină.

Este observată o rezistență încrucișată între levofloxacină și alte fluorochinolone. Datorită

mecanismului de acțiune, în general nu există rezistență încrucișată între levofloxacină și alte clase de medicamente antibacteriene.

Valori critice

Valorile critice ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină, care separă microorganismele sensibile de cele sensibile la expunere crescută și pe cele sensibile la expunere crescută de cele rezistente, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru testarea CMI (mg/l).

Valori critice clinice ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină (versiunea 10.0, 2020-01-01):

Microorganism patogen	Sensibil	Rezistent
<i>Enterobacterii</i>	≤ 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> <i>Stafilococi coagulazo-negativi</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupe A,B,C,G	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
PK-PD Valori critice (care nu depind de specie)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

1. Numai infecții necomplicate ale tractului urinar.
2. Sensibilitatea poate fi dedusă din sensibilitatea la ciprofloxacina.

Prevalența rezistenței poate varia în funcție de zona geografică și timp pentru anumite specii, și este oportună existența unor informații privind rezistența locală, în special când trebuie tratate infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului, cel puțin în tratamentul câtorva tipuri de infecții, este discutabilă.

Specii frecvent sensibile
<p>Bacterii aerobe Gram-pozitiv</p> <p><i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la metilicilină <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci, grupul C și G</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i></p>
<p>Bacterii aerobe Gram-negativ</p> <p><i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>

<i>Providencia rettgeri</i>
Bacterii anaerobe <i>Peptostreptococcus</i>
Altele <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă
Bacterii aerobe Gram-pozitiv <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină# <i>Staphylococcus spp</i> coagulazo-negativ
Bacterii aerobe Gram-negativ <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Bacterii anaerobe <i>Bacteroides fragilis</i>
Tulpini cu rezistență intrinsecă
Bacterii aerobe Gram-pozitiv <i>Enterococcus faecium</i>

#Este foarte probabil ca *S. aureus* rezistent la meticilină să prezinte rezistență încrucișată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Levofloxacină administrată oral este absorbită rapid și aproape complet, atingând concentrații plasmatică maxime în decurs de 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută este de 99-100%. Alimentele influențează în mică măsură absorbția levofloxacinii.

Condițiile la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 48 de ore după utilizarea unei scheme de tratament cu administrare zilnică a 500 mg o dată sau de două ori pe zi.

Distribuție

Levofloxacină se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 30-40%. Volumul mediu de distribuție al levofloxacinii este de aproximativ 100 l după administrarea a 500 mg în doză unică și în doze repetate, ceea ce indică o distribuție largă în țesuturile organismului.

Pătrunderea în țesuturile și fluidele organismului

S-a demonstrat că levofloxacină pătrunde în mucoasa bronșică, lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, țesutul pulmonar, piele (lichidul vezicular), țesutul prostatic și în urină. Cu toate acestea, levofloxacină pătrunde în mică măsură în lichidul cefalorahidian.

Metabolizare

Levofloxacină este metabolizată într-o proporție foarte mică, metaboliții fiind dimetil-levofloxacină și N-oxid-levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă <5% din doza administrată, excretată în urină.

Levofloxacină este stereochimic stabilă și nu prezintă fenomenul de inversie chirală.

Eliminare

După administrarea orală și intravenoasă, levofloxacină este eliminată din plasmă relativ lent ($T_{1/2}$: 6-8 ore). Excreția se produce, în principal, pe cale renală (>85% din doza administrată).

Valoarea medie a clearance-ului corporal total aparent al levofloxacină după administrarea unei doze unice de 500 mg a fost de 175+/-29,2 ml/min.

Nu există diferențe majore de farmacocinetică a levofloxacină între administrarea intravenoasă și cea orală, ceea ce sugerează că administrarea orală și cea intravenoasă sunt interschimbabile.

Liniaritate

Levofloxacină respectă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze cuprinse între 50 mg până la 1000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Farmacocinetica levofloxacină este influențată de insuficiența renală. Odată cu diminuarea funcției renale scad eliminarea și clearance-ul levofloxacină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește, după cum este prezentat în tabelul următor.

Farmacocinetica în insuficiența renală, după o doză unică de 500 mg, administrată oral

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20-49	50-80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$T_{1/2}$ [ore]	35	27	9

Pacienți vârstnici

Nu există diferențe semnificative ale farmacocineticii levofloxacină între subiecții tineri și cei vârstnici, cu excepția celor asociate diferențelor clearance-ului creatininei.

Diferențe legate de sex

Analize separate ale subiecților de sex masculin și feminin au arătat diferențe mici până la marginale ale farmacocineticii levofloxacină, în funcție de sex. Nu există dovezi conform cărora aceste diferențe legate de sex să fie relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doză unică, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Levofloxacină nu a avut niciun efect asupra fertilității sau a funcției de reproducere la șobolan, iar singurul său efect asupra fetoșilor a fost întârzierea maturizării, ca rezultat al toxicității materne.

Levofloxacină nu a indus mutații genetice la nivelul celulelor bacteriene sau de mamifer, dar *in vitro*, a indus aberații cromozomiale la nivelul celulelor pulmonare de hamster chinezesc. Aceste efecte pot fi

atribuite inhibării topoizomerazei II. Testele *in vivo* (testele pe micronuclei, schimburi de cromatide surori, sinteză neprogramată de ADN, teste de letalitate dominantă) nu au arătat niciun potențial genotoxic.

Studiile efectuate la șoarece au arătat că levofloxacină are activitate fototoxică numai la doze foarte mari. Levofloxacină nu a demonstrat potențial genotoxic într-un test de fotomutagenitate și a redus dezvoltarea tumorală într-un test de fotocarcinogenitate.

Similar celorlalte fluorochinolone, levofloxacină a avut efecte asupra cartilajelor (formare de vezicule și cavitație) la șobolan și câine. Aceste rezultate au fost mai evidente la animalele tinere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Crospovidonă (tip A)
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Macrogol 4000
Indigotină (E132)
Galben amurg FCF (E110)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172) (*numai pentru concentrația de 500 mg*)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere (PVC-PVdC/Al) care conțin 1, 5, 7, 10 sau 14 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12565/2019/01-05

12566/2019/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023