

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levalox 5 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține levofloxacină 5 mg, sub formă de levofloxacină hemihidrat.
100 ml soluție perfuzabilă conțin levofloxacină 500 mg, sub formă de levofloxacină hemihidrat.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 0,15 mmol (3,54 mg).
100 ml soluție perfuzabilă conțin sodiu 15,40 mmol (354,20 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție de culoare galben-verzui, transparentă, lipsită de particule.
pH: 4,5 – 5,1
Osmolalitate: 282 mOsmol/kg – 322 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levalox soluție perfuzabilă 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).
- Prostatită bacteriană cronică.
- Antrax prin inhalare: profilaxie postexpunere și tratament curativ (vezi pct. 4.4).

Pentru infecțiile menționate mai jos, Levalox trebuie utilizat numai în cazul în care este considerată inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul acestor infecții.

- Pneumonie comunitară.
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Levalox soluție perfuzabilă se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, o dată sau de două ori pe zi. Doza depinde de tipul și severitatea infecției și de sensibilitatea microorganismului patogen suspectat.

După utilizarea inițială a formei farmaceutice cu administrare intravenoasă, tratamentul cu levofloxacină poate fi continuat cu o formă farmaceutică cu administrare orală, conform Rezumatului caracteristicilor produsului și adecvată pentru fiecare pacient în parte. Datorită bioechivalenței dintre formele farmaceutice cu administrare 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 totală a tratamentului¹ (în funcție de severitate)
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 ale tractului urinar complicate	500 mg o dată pe zi	7 - 14 zile
Prostatită bacteriană cronică	500 mg o dată pe zi	28 zile
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7 - 14 zile
Antrax respirator	500 mg o dată pe zi	8 săptămâni

¹Durata tratamentului include tratamentul cu forma farmaceutică cu administrare intravenoasă plus tratamentul cu forma farmaceutică cu administrare orală. Momentul trecerii de la tratamentul cu administrare intravenoasă la tratamentul cu administrare orală depinde de starea clinică, dar în mod normal este după 2 până la 4 zile.

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

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

Insuficiență 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

Levalox soluție perfuzabilă trebuie administrat numai în perfuzie intravenoasă lentă; se administrează o dată sau de două ori pe zi. Durata perfuziei trebuie să fie de cel puțin 30 de minute pentru Levalox soluție perfuzabilă 250 mg sau de cel puțin 60 de minute pentru Levalox soluție perfuzabilă 500 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru incompatibilități vezi pct. 6.2, iar pentru compatibilitatea cu alte soluții perfuzabile vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Levalox soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat:

- la pacienți cu hipersensibilitate la levofloxacină, la 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 cursul sarcinii,
- la femei care alăptează.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea levofloxacină trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul acestor pacienți cu levofloxacină trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (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).

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 ia în considerare documentele privind consensul național și/sau internațional referitor la tratamentul antraxului.

Durata administrării perfuziei

Trebuie respectată durata recomandată a perfuziei de cel puțin 30 minute pentru levofloxacină soluție perfuzabilă 250 mg, sau de cel puțin 60 minute pentru levofloxacină soluție perfuzabilă 500 mg. Se cunoaște din cazul ofloxacină că, în timpul administrării perfuziei, pot apărea tahicardie și o scădere temporară a tensiunii arteriale. În cazuri rare, ca o consecință a scăderii marcate a tensiunii arteriale, se poate instala colapsul circulator. Dacă se produce o scădere semnificativă a tensiunii arteriale în timpul perfuziei cu levofloxacină, (izomerul levogir al ofloxacină), perfuzia trebuie întreruptă imediat.

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, la pacienții cărora li se administrează doze zilnice de levofloxacină 1 000 mg 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 risc vital, forma sa cea mai severă fiind colita pseudomembranoasă (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este important ca acest diagnostic să fie luat 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 levofloxacină 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. Levofloxacina 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 levofloxacina trebuie utilizată la acești pacienți, aceștia trebuie monitorizați pentru posibila apariție a hemolizei.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Reacții de hipersensibilitate

Levofloxacina poate determina reacții de hipersensibilitate grave, care pot pune în pericol viața (de exemplu angioedem până la șoc anafilactic), ocazional chiar și 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 levofloxacinei au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate severe (SCAR), incluzând necroliză epidermică toxică (NET: 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 levofloxacinei trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, NET sau DRESS la utilizarea levofloxacinei, tratamentul cu levofloxacină nu trebuie reluat la acest pacient în orice moment.

Modificări ale glicemiei

Similar tuturor chinolonele, 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-fluorochinolonic.

Prevenirea fotosensibilizării

La administrarea levofloxacinei, 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 întreruptă imediat administrarea levofloxacină, 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 levofloxacină, 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 hiper Cromă, 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. Reacții 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 levofloxacină, 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.

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 354,20 mg per 100 ml, echivalent a 17,7% din doza zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra levofloxacină

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 levofloxacină 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 levofloxacină. Clearance-ul renal al levofloxacină 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 levofloxacină. 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.

Efectele 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

Levofloxacină, similar altor fluorochinolone, 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 un substrat de referință pentru CYP1A2), ceea ce indică faptul că levofloxacină nu

este un inhibitor al CYP1A2.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea levofloxacinii 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 levofloxacinii 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 prezentate mai jos se bazează pe datele furnizate din studii clinice efectuate la peste 8300 pacienți și pe o vastă experiență după punerea pe piață.

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 limfatice		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 ideatăie 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 (<i>numai pentru forma injectabilă</i>)		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 serice ale 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 ^b		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.

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

- crize de porfirie la pacienții cu porfirie.

*Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri, (inclusiv reacții cum sunt tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul

extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, 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).**

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 soluție perfuzabilă 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.

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 fluorochinolonelor 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 plasmatică 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 spp.</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 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 spp.</i> ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus grupe A,B,C,G</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> și <i>urinae</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 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 ciprofloxacină

Prevalența rezistenței poate varia în funcție de zona geografică și de 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
<i>Bacterii aerobe Gram-pozitiv</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la meticilină <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci, grupul C și G</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Bacterii aerobe Gram-negativ</i> <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> <i>Providencia rettgeri</i>
<i>Bacterii anaerobe</i> <i>Peptostreptococcus</i>
<i>Altele</i> <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
<i>Bacterii aerobe Gram-pozitiv</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină# <i>Staphylococcus</i> spp. coagulazo-negativ
<i>Bacterii aerobe Gram-negativ</i> <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>
<i>Bacterii anaerobe</i> <i>Bacteroides fragilis</i>
Tulpini cu rezistență intrinsecă
<i>Bacterii aerobe Gram-pozitiv</i> <i>Enterococcus faecium</i>

#*Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină probabil posedă rezistență încrucișată cu fluorochinolonele, inclusiv levofloxacină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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 levofloxacină 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 demetil-levofloxacină și N-oxid-levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă < 5% din doza administrată, excretată în urină. Levofloxacină este stereochemic 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 de la 50 până la 1 000 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 de mai jos:

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 feteșilor 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

Clorură de sodiu
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Levalox soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu heparină sau soluții alcaline (de exemplu, bicarbonat de sodiu).
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere: utilizare imediată (vezi pct. 6.6).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării medicamentului reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
Acest medicament nu necesită precauții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I, cu capacitatea de 100 ml, închis cu un dop din cauciuc brombutilic și capac din aluminiu. Fiecare flacon conține 100 ml soluție perfuzabilă.
Mărimi de ambalaj: cutie cu 1, 5 sau 10 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Levalox soluție perfuzabilă trebuie utilizat imediat (în decurs de 3 ore) după perforarea dopului din cauciuc, pentru a preveni orice contaminare bacteriană. În timpul perfuziei nu este necesară protecție la lumină.

Acest medicament este de unică folosință.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizată numai soluția limpede, galben-verzui, lipsită de particule.

Similar tuturor medicamentelor, orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Amestecarea cu alte soluții perfuzabile:

Levalox soluție perfuzabilă este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile:

- soluție de clorură de sodiu 0,9%,
- soluție de glucoză 5%,
- soluție de glucoză-Ringer 2,5%,
- soluții combinate pentru alimentare parenterală (soluții de aminoacizi, glucoză, electroliți).

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

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

12567/2019/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023