

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Fleraday 250 mg comprimate filmate

Fleraday 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.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Fleraday 250 mg comprimate filmate

Comprimate filmate sub formă de capsulă, de culoarea piersicii, marcate pe o față cu „250” și o linie mediană care separă „2” și „50” și pe cealaltă față cu „L” și linie mediană.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Fleraday 500 mg comprimate filmate

Comprimate filmate sub formă de capsulă, de culoarea piersicii, marcate pe o față cu „500” și o linie mediană care separă „5” și „00” și pe cealaltă față cu „L” și linie mediană.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- Sinuzită bacteriană acută

- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșite

În exacerbarea acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșite, Fleraday trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene, care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.

- Pneumonie comunitară

- Infecții complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi

În infecțiile complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi, Fleraday trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene, care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.

Pentru infecțiile menționate mai sus, Fleraday trebuie utilizat doar atunci când se consideră inadecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestor infecții.

- Pielonefrită acută și infecții complicate ale tractului urinar (vezi punctul 4.4)
- Prostatită bacteriană cronică
- Cistită necomplicată (vezi punctul 4.4)
- Antrax dobândit prin inhalare: profilaxie post-expunere și tratament curativ (vezi pct. 4.4).

De asemenea, Fleraday poate fi utilizat pentru finalizarea tratamentului la pacienții care au prezentat ameliorare în timpul tratamentului inițial cu levofloxacină administrată intravenos.

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Fleraday se administrează o dată sau de două ori pe zi. Doza depinde de tipul și severitatea infecției și de susceptibilitatea microorganismului patogen suspectat.

Fleraday poate fi utilizat pentru finalizarea tratamentului la pacienții care au prezentat ameliorare în timpul tratamentului inițial cu levofloxacină administrată intravenos; datorită bioechivalenței dintre formele cu administrare parenterală și orală, se pot utiliza aceleași doze.

Doze

Dozele recomandate pentru administrarea Fleraday sunt următoarele:

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

Indicație	Schema de administrare zilnică (în funcție de severitate)	Durata tratamentului (în funcție de severitate)
Sinuzită bacteriană acută	500 mg o dată pe zi	10 – 14 zile
Exacerbări acute de cauză bacteriană ale bronșitei cronice	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	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	250 mg o dată pe zi	3 zile
Prostatită bacteriană cronică	500 mg o dată pe zi	28 zile
Infecții complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7 – 14 zile
Antrax dobândit prin inhalare	500 mg o dată pe zi	8 săptămâni

Grupe speciale de pacienți

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

	Schemă de administrare		
	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 și CAPD) ¹	<i>apoi</i> : 125 mg/48 ore	<i>apoi</i> : 125 mg/24 ore	<i>apoi</i> : 125 mg/24 ore

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece levofloxacină nu este metabolizată hepatic într-o proporție relevantă și este excretată, în principal, pe cale renală.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici, cu excepția cazurilor în care se impune luarea în considerare a funcției renale (vezi pct. 4.4 “Tendinită și ruptură de tendon” și Prelungirea intervalului QT).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Comprimatele filmate Fleraday trebuie înghițite fără a fi zdrobite și cu o cantitate suficientă de lichid. Acestea pot fi divizate pe linia mediană, pentru a ajusta doza. Comprimatele se pot administra în timpul meselor sau între mese.

Comprimatele filmate Fleraday trebuie administrate cu cel puțin 2 ore înainte de sau la cel puțin 2 ore după utilizarea de săruri de fier, săruri de zinc, antiacide care conțin magneziu sau aluminiu sau didanozină (doar formulele care au în compoziție didanozină, care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți tampon) și sucralfat, deoarece poate apărea scăderea absorbției (vezi pct. 4.5).

4.3. Contraindicații

Fleraday nu trebuie utilizat:

- la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- la pacienți cu epilepsie;
- la pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor, corelate cu administrarea de fluorochinolone;
- la copii sau adolescenți aflați 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 în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). La acești pacienți, tratamentul 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 asociată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină. Prin urmare, levofloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor cu SARM diagnosticate sau suspectate, 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 pentru tratamentul sinuzitei bacteriene acute și al exacerbării acute a bronșitei cronice, atunci când aceste infecții au fost diagnosticate în mod adecvat.

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 dobândit prin inhalare: 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.

Disecție și aneurisme de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace
Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de aneurism și disecție de aortă, mai ales la pacienții vârstnici și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme 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 doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale cunoscute de boală aneurismală ori de boală valvulară cardiacă congenitală sau la pacienții diagnosticați cu aneurism aortic și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni predispozante

- atât a unui aneurism sau a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve cardiace / incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, precum sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner, boala Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă sau, în plus
- aneurism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,
- regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

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

În caz de dureri abdominale, toracice sau dorsalgii apărute brusc, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un serviciu de urgență.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în caz de dispnee acută, palpitații cardiace nou apărute sau apariție a unui edem la nivelul abdomenului sau al extremităților inferioare.

Reacții adverse grave la medicament, prelungite, invalidante și posibil ireversibile

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea levofloxacină trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului 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 pacienții cărora li se administrează doze zilnice de levofloxacină 1000 mg, la primul semn de tendinită (de exemplu tumefiere, 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.

Infecții asociate 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 imediat oprită și trebuie inițiat fără întârziere tratamentul adecvat. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație clinică.

Pacienți cu predispoziție la convulsii

Chinolonele pot să scadă pragul convulsivant și pot să declanșeze crize convulsive. Levofloxacină este contraindicată la pacienții cu antecedente de epilepsie (vezi pct. 4.3) și, similar altor chinolone, trebuie utilizată cu maximă prudență la pacienții cu predispoziție la crize convulsive sau cu tratament asociat cu substanțe active care scad pragul convulsivant, cum este teofilina (vezi pct. 4.5). Trebuie întrerupt tratamentul cu levofloxacină în cazul apariției crizelor convulsive (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Pacienții cu deficit latent sau manifest de glucozo-6-fosfat dehidrogenază pot fi predispuși la reacții hemolitice în timpul tratamentului cu chinolone antibacteriene. Prin urmare, în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la acești pacienți, trebuie monitorizați pentru posibila apariție a hemolizei.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Reacții de hipersensibilitate

Levofloxacină poate determina reacții de hipersensibilitate grave, potențial letale (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 urgențe, care va începe aplicarea măsurilor de urgență adecvate.

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea levofloxacinii 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), cu risc vital sau letal (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, NET sau DRESS la utilizarea levofloxacină, tratamentul cu levofloxacină nu trebuie reluat la acest pacient în nicio circumstanță.

Modificări ale glicemiei

Similar tuturor chinolonelor, au fost raportate modificări ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemie, cât și hiperglicemie, de obicei, la pacienții cu diabet zaharat tratați concomitent cu un medicament 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).

Prevenirea fotosensibilizării

La administrarea levofloxacină, 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

Deoarece este posibilă creșterea valorilor testelor de coagulare (timpul de protrombină/INR) și/sau apariția sângerărilor la pacienții tratați cu levofloxacină concomitent cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină), testele de coagulare trebuie monitorizate, atunci când aceste medicamente se administrează concomitent (vezi pct. 4.5).

Reacții psihotice

S-au raportat reacții psihotice la pacienții tratați cu chinolone, inclusiv levofloxacină. În cazuri foarte rare, acestea au progresat spre ideeație suicidală și comportament autodistructiv, uneori după numai o singură doză de levofloxacină (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul prezintă aceste reacții, trebuie întreruptă administrarea levofloxacină și trebuie instituite măsurile adecvate. Se recomandă precauție la utilizarea levofloxacină la pacienți psihotici sau la pacienți cu antecedente de afecțiuni psihice.

Prelungire a intervalului QT

Este necesară prudență la utilizarea fluorochinolonelor, inclusiv a levofloxacină, la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt:

- sindrom QT prelungit congenital
- utilizarea concomitentă de medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (de exemplu: antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice)
- dezechilibre electrolitice necorectate (de exemplu: hipokaliemie, hipomagneziemie)
- boli 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

În cazul levofloxacină, au fost raportate cazuri de necroză hepatică cu evoluție până la insuficiență hepatică letală, în special la pacienți cu afecțiuni preexistente severe, de exemplu sepsis (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să oprească tratamentul și să se adreseze medicului curant 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. 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 pacienți cu antecedente cunoscute de miastenia gravis.

Tulburări vizuale

În cazul afectării vederii sau al apariției oricăror reacții la nivelul ochilor, trebuie imediat solicitat 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.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra Fleraday

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

Absorbția levofloxacină este semnificativ diminuată atunci când se administrează săruri de fier sau antiacide care conțin magneziu sau aluminiu sau când se administrează didanozină (doar formulele care au în compoziție didanozină care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți tampon) concomitent cu Fleraday. Administrarea fluorochinolonelelor concomitent cu preparate cu multi-vitamine care conțin zinc pare să scadă absorbția orală a acestora. Se recomandă ca preparatele care conțin cationi bivalenți sau trivalenți, cum sunt sărurile de fier, sărurile de zinc sau antiacidele care conțin magneziu sau aluminiu sau didanozină (doar formulele care au în compoziție didanozină care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți tampon) să nu fie utilizate cu 2 ore înainte de și timp de 2 ore după administrarea Fleraday (vezi pct. 4.2). Sărurile de calciu au un efect minim asupra absorbției orale a levofloxacină.

Sucralfat

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

Teofilină, fenbufen sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene similare

Într-un studiu clinic, nu s-au evidențiat interacțiuni farmacocinetice între levofloxacină și teofilină. Cu toate acestea, în timpul tratamentului concomitent cu chinolone și teofilină, antiinflamatoare nesteroidiene sau alte medicamente care scad pragul convulsivant, poate să apară o reducere importantă a pragului convulsivant.

Concentrațiile plasmatice ale levofloxacină au fost cu aproximativ 13% mai mari în prezența fenbufenului, comparativ cu cele obținute la administrarea în 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%), deoarece ambele medicamente pot bloca secreția tubulară renală a levofloxacinii. Cu toate acestea, pentru dozele testate în studiu, este puțin probabil ca diferențele semnificative statistic farmacocinetice să fie relevante clinic.

Trebuie să se manifeste prudență atunci când levofloxacina se administrează concomitent cu medicamente care afectează secreția tubulară renală, așa cum sunt probenecidul și cimetidina, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Alte informații relevante

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

Efectul Fleraday asupra altor medicamente

Ciclosporină

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei a crescut cu 33% la administrarea concomitentă cu levofloxacină.

Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții tratați cu levofloxacină concomitent cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină) s-a raportat creșterea valorilor testelor de coagulare (timpul de protrombină/INR) și/sau apariția sângerărilor, care pot fi severe. Prin urmare, la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K, trebuie monitorizate testele de coagulare (vezi pct. 4.4).

Medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT

Levofloxacina, similar altor fluorochinolone, trebuie utilizată cu prudență la pacienții tratați cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (de exemplu: antiaritmice din clasa IA și III, antidepresive triciclice, macrolide, antipsihotice) (vezi pct. 4.4 Prelungire a intervalului QT).

Alte informații relevante

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

Alte forme de interacțiune

Alimente

Levofloxacina nu prezintă interacțiuni semnificative clinic cu alimentele. Prin urmare, comprimatele filmate Fleraday se pot administra indiferent de aportul de alimente.

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, Fleraday nu trebuie utilizat la gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția levofloxacinii în laptele uman; 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, Fleraday nu trebuie utilizat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Fertilitatea

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

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

Fleraday are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Anumite reacții adverse (de exemplu: amețeli/vertij, somnolență, tulburări de vedere) pot afecta capacitatea de concentrare și de reacție și, prin urmare, pot constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de o importanță specială (de exemplu în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor).

4.8 Reacții adverse

Informațiile prezentate mai jos se bazează pe datele furnizate de studii clinice efectuate la peste 8300 de pacienți și pe o vastă experiență obținută după punerea pe piață a medicamentului.

Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), 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 ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Infecții fungice, inclusiv infecții cu <i>Candida</i> Rezistența microorganismului patogen		
Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie Eozinofilie	Trombocitopenie Neutropenie	Pancitopenie Agranulocitoză Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem Hipersensibilizare (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		Anorexie	Hipoglicemie, în special la pacienții	Hiperglicemie Comă hipoglicemică

nutriție			cu diabet zaharat (vezi pct. 4.4)	(vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice*	Insomnie	Anxietate Stare confuzională Nervozitate	Reacții psihotice (de exemplu cu halucinații, paranoia) Depresie Agitație Vise anormale Coșmaruri	Tulburări psihotice cu comportament de auto- vătămare, inclusiv ideea 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	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	Surditate 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 electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare	<i>Valabil doar pentru formele farmaceutice cu administrare i.v.:</i> Flebită		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 afecțiuni 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 musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*		Artralgii Mialgii	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	<i>Valabil doar pentru formele</i>	Astenie	Febră	Durere (inclusiv dureri de spate, toracice și la nivelul

nivelul locului de administrare*	<i>farmaceutice cu administrare i.v.:</i> Reacție la nivelul locului de perfuzare (durere, eritem)			extremităților)
----------------------------------	---	--	--	-----------------

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

^b Reacțiile 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 câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri, (inclusiv reacții precum 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 disecție și anevrisme 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

Conform studiilor de toxicitate efectuate la animale sau studiilor clinice de farmacologie efectuate cu doze mai mari decât cele terapeutice, cele mai importante semne care se pot aștepta după un supradozaj acut cu Fleraday comprimate filmate sunt cele ale sistemului nervos central, cum sunt confuzie, amețeli, tulburări ale stării de conștiență și crize convulsive, prelungire a intervalului QT și reacții gastro-intestinale, cum sunt greață și eroziuni la nivelul mucoaselor.

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

În caz de supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic. Monitorizarea ECG trebuie efectuată, deoarece există posibilitatea prelungirii intervalului QT. Pentru protecția mucoasei gastrice, se pot administra antiacide. Hemodializa, inclusiv dializa peritoneală și CAPD, nu sunt eficiente pentru îndepărtarea 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 S(-) al substanței racemice, ofloxacină.

Mecanism de acțiune

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Gradul activității bactericide a levofloxacină depinde de raportul dintre concentrația plasmatică maximă (C_{max}) sau aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și concentrația minimă inhibitoare (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 permeabilizarea membranelor (frecventă la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux pot, de asemenea, influența sensibilitatea la levofloxacină.

Este observată o rezistență încrucișată între levofloxacină și alte fluorochinolone. Pe baza mecanismului de acțiune, în general, nu există rezistență încrucișată între levofloxacină și alte clase de medicamente antibacteriene.

Valori critice

Valorile critice CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină, care separă microorganismele sensibile de cele intermediar sensibile și pe acestea din urmă de cele rezistente, sunt prezentate în tabelul următor pentru testarea CMI (mg/l).

Valorile critice ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină (versiunea 2.0, 2012-01-01):

Patogen	Sensibil	Rezistent
Enterobacteriaceae	≤1mg/L	> 2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1mg/L	> 2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1mg/L	> 2 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1mg/L	> 2 mg/L
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1mg/L	> 2 mg/L
<i>H.influenzae</i> ^{2,3}	≤1mg/L	> 1 mg/L
<i>M.catarrhalis</i> ³	≤1mg/L	> 1 mg/L
Valori critice care nu depind de specie ⁴	≤1mg/L	> 2 mg/L

¹ Valorile critice pentru levofloxacină se referă la terapia cu doze mari.

² Poate apărea un grad scăzut de rezistență la fluorochinolone (CMI pentru ciprofloxacina de 0,12-0,5 mg/l), dar nu există dovezi că această rezistență este importantă din punct de vedere clinic în infecțiile tractului respirator cu *H. influenzae*.

³ Tulpini cu valori ale CMI peste valoarea critică a sensibilității sunt foarte rare sau nu au fost raportate încă. Testele de identificare și de determinare a sensibilității antimicrobiene pentru orice astfel de izolat trebuie repetate, iar dacă rezultatul se confirmă, izolatul trebuie trimis la un laborator de referință. Până când vor exista dovezi privind răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu CMI peste valoarea critică curentă a rezistenței, acestea trebuie raportate ca fiind rezistente.

⁴Valorile critice se aplică unei doze administrate oral de la 500 mg x 1 până la 500 mg x 2 și unei doze administrate intravenos de la 500 mg x 1 până la 500 mg x 2.

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în timp pentru anumite specii, astfel încât sunt de dorit informații locale despre aceasta, în special atunci 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

Bacterii aerobe Gram-pozitiv

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus sensibil la meticilină
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci de grup C și G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Bacterii aerobe Gram-negativ

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

Bacterii anaerobe

Peptostreptococcus

Altele

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

Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

Bacterii aerobe Gram-pozitiv

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus rezistent la meticilină#
Staphylococcus spp coagulazo-negativ

Bacterii aerobe Gram-negativ

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Bacterii anaerobe

Bacteroides fragilis

Tulpini cu rezistență intrinsecă

Bacterii aerobe Gram-pozitiv

Enterococcus faecium

S. aureus rezistent la meticilină este foarte probabil să dețină rezistență asociată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Levofloxacină administrată oral se absoarbe rapid și aproape complet, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în decurs de 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 99-100%.

Ingestia de alimente are o influență mică asupra absorbției levofloxacinei.

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

Distribuție

Aproximativ 30-40% din levofloxacină administrată se leagă de proteinele plasmatică.

Volumul mediu de distribuție al levofloxacinei este de aproximativ 100 l după administrarea a 500 mg în doză unică sau în doze repetate, ceea ce indică o distribuție largă în țesuturile organismului.

Pătrunderea în țesuturile și lichidele organismului:

S-a arătat 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 foarte mică măsură, metaboliții fiind demetil-levofloxacină și N-oxid-levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă sub 5% din doză și sunt excretați în urină. Levofloxacină este stereochimic stabilă și nu suferă inversiune chirală.

Eliminare

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

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

Nu există diferențe majore între farmacocinetica levofloxacinii după administrarea orală și administrarea intravenoasă, ceea ce sugerează că cele două căi de administrare, orală și intravenoasă, sunt interschimbabile.

Liniaritate

Levofloxacina are o farmacocinetică liniară în cazul administrării de doze cuprinse între 50 și 1000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală

Farmacocinetica levofloxacinii este afectată de insuficiența renală. Odată cu scăderea funcției renale, scade eliminarea și clearance-ul renal, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește conform tabelului 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 între farmacocinetica levofloxacinii la tineri și vârstnici, cu excepția diferențelor determinate de clearance-ul creatininei.

Diferențe între sexe

Analize separate, efectuate pentru subiecții de sex masculin și feminin, au arătat diferențe mici până la marginale în farmacocinetica levofloxacinii. Nu există dovezi că aceste diferențe între sexe sunt 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.

Levofloxacina 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.

Levofloxacina nu a indus mutații genetice la nivelul celulelor bacteriene sau de mamifer, dar a indus aberații cromozomiale *in vitro*, la nivelul celulelor pulmonare de hamster chinezesc. Aceste efecte pot fi atribuite inhibării topoisomerasei II. Testele *in vivo* (testele pe micronuclei, schimburilor de cromatide surori, sintezei neprogramate de ADN, de letalitate dominantă) nu au arătat niciun potențial genotoxic.

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

Similar celorlalte fluorochinolone, levofloxacina 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
Amidon de porumb
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Crospovidonă
Hipromeloză
Stearil fumarat de sodiu

Film:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 400
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVdC/Al conținând comprimate filmate.

Mărimi de ambalaj cutie comprimate filmate 250 mg: 3, 5, 7 sau 10.

Mărimi de ambalaj cutie comprimate filmate 500 mg: 5, 7 sau 10.

Este posibil ca nu toate mărimile să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni speciale pentru eliminare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA SRL
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, spațiul 1, etaj 5,
Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13939/2021/01-04

13940/2021/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Aprilie 2011

Reînnoirea autorizației - Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023