

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levofloxacină VIOSER 5mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție perfuzabilă conține 5 mg levofloxacină sub formă de levofloxacină hemihidrat.
100 ml soluție perfuzabilă conține 500 mg levofloxacină sub formă de levofloxacină hemihidrat.

Excipienți cu efect cunoscut:

100 ml soluție perfuzabilă conține sodiu 15,4 mmol (354 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție apoasă limpede, de culoare galben-verzuie, fără particule vizibile cu pH de 4,3 până la 5,3 și osmolalitatea de 282 – 322 mOsmol/litru.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levofloxacină VIOSER soluție perfuzabilă este indicat la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pielonefrită acută și infecții complicate la nivelul tractului urinar (vezi pct. 4.4)
- Prostatită bacteriană cronică
- Inhalare antrax: profilaxie post-expunere și tratament curativ (vezi pct. 4.4).

Pentru infecțiile menționate mai sus, Levofloxacină VIOSER trebuie utilizat numai în cazul în care este considerată inadecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestor infecții.

- Pneumonie comunitară
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi

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

4.2 Doze și mod de administrare

Levofloxacină VIOSER 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 adecvată, conform recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru comprimatele filmate și după cum se consideră adecvat pentru fiecare pacient în parte. Datorită bioechivalenței dintre formele parenterală și orală, se pot utiliza aceleași doze.

Doze

Pentru Levofloxacină VIOSER, pot fi făcute următoarele recomandări privind doza:

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

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 complicate ale tractului urinar	500 mg o dată pe zi	7-14 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

¹Durata tratamentului include tratamentul cu administrare intravenoasă plus tratamentul 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:

Pacienți cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/minut)

	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/minut	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 250 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 250 mg/12 ore</i>
19-10 ml/minut	<i>apoi: 125 mg/48 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/12 ore</i>
< 10 ml/minut (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>

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

Pacienți cu 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.

Pacienți 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

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

Mod de administrare

Levofloxacină VIOSER 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 250 mg sau 60 de minute pentru 500 mg Levofloxacină VIOSER (vezi pct. 4.4).

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

4.3 Contraindicații

Levofloxacină soluție perfuzabilă nu trebuie utilizată:

- la pacienți cu hipersensibili la levofloxacină sau la orice altă chinolonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- la pacienți cu epilepsie,
- la pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor cauzate de administrarea de fluorochinolone,
- la copii sau la 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 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).

Risc de rezistență

S. aureus (MRSA) rezistent la metilicilină este foarte probabil să prezinte rezistență asociată 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 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.

Inhalare antrax: 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 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 levofloxacinii trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

Durata administrării perfuziei

Trebuie respectată durata recomandată de administrare a perfuziei de cel puțin 30 de minute pentru 250 mg sau 60 de minute pentru 500 mg. Pentru ofloxacină este cunoscut faptul că în timpul perfuziei se pot instala tahicardie și o scădere temporară a tensiunii arteriale. În cazuri rare, ca o consecință a unei scăderi marcate a tensiunii arteriale, poate apărea colaps circulator. Perfuzia trebuie imediat oprită în cazul apariției unei scăderi evidente a tensiunii arteriale în timpul perfuzării levofloxacinii (izomerul *l*- al ofloxacinii).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține 354 mg (15,4 mmol) sodiu într-o doză de 100 ml, echivalent cu 17,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

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 1000 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.

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

Pacienți cu predispoziție la crize convulsive

Chinolonele pot să scadă pragul convulsivant și pot să declanșeze crize convulsive. Levofloxacina 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 în stare latentă sau manifest al activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei pot fi predispuși la reacții hemolitice, atunci când sunt tratați cu medicamente chinolonice antibacteriene. Prin urmare, în cazul în care levofloxacina trebuie utilizată la acești pacienți, trebuie monitorizați pentru posibila apariție a hemolizei.

Pacienți cu insuficiență renală

Doza de Levofloxacina trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală deoarece levofloxacina se excretă, în cea mai mare parte, pe cale renală (vezi pct. 4.2).

Reacții de hipersensibilizare

Levofloxacina poate determina reacții de hipersensibilizare 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 lor 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 (TEN: 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 levofloxacinei 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 levofloxacinei, 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, iar acestea apar mai frecvent la vârstnici, 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). Dacă un pacient raportează tulburări ale glicemiei, Levofloxacina VIOSER trebuie întreruptă imediat și trebuie luată în considerare utilizarea unui tratament antibacterian alternativ, altul decât fluoroquinolona.

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 ultraviolete (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 unei posibile creșteri a valorilor rezultatelor testelor de coagulare (timp de protrombină/INR) și/sau a apariției sângerărilor la pacienții tratați cu levofloxacină în asociere

cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină), testele de coagulare trebuie monitorizate atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Reacții psihotice

Au fost raportate reacții psihotice la pacienții tratați cu chinolone, inclusiv levofloxacină. În cazuri foarte rare, acestea au evoluat până la ideea suicidară și comportament de auto-vătămare, uneori numai după o doză unică de levofloxacină (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul dezvoltă aceste reacții, trebuie întreruptă administrarea levofloxacinii și trebuie instituite măsuri adecvate când apar semnele și simptomele și pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul pentru sfaturi. Trebuie luată în considerare utilizarea unui tratament antibacterian alternativ, altul decât fluoroquinolona. Se recomandă precauție în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la pacienți psihotici sau la pacienți 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
- utilizare concomitentă a medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT (de exemplu medicamente antiaritmice din clasele IA și III, medicamente antidepressiv triciclice, macrolide, medicamente 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 fluorochinolonele, inclusiv levofloxacină, la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.2 *Pacienți 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, furnicăături, 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 oprească 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. 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 levofloxacinii, în special dacă este prelungită, poate determina proliferarea microorganismelor rezistente. În cazul apariției suprainfecției în timpul tratamentului, trebuie aplicate măsurile adecvate.

Tulburări vasculare

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 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 al tuberculozei.

Anevrism și disecție de aortă

Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de anevrism și disecție de aortă după administrarea de fluorochinolone, în special la populația în vârstă.

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 anevrismală sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic și/sau disecție de aortă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni predispozante la anevrism sau disecție de aortă (de exemplu, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos – forma vasculară, arterită Takayasu, arterită cu celule gigante, boala Behcet, hipertensiune arterială, ateroscleroză cunoscută).

În caz de dureri abdominale, toracice sau dorsalgii apărute brusc, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un serviciu de urgență (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra Levofloxacină VIOSER

Teofilină, fenbufen sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene similare

Într-un studiu clinic nu s-au evidențiat interacțiuni farmacocinetice între levofloxacină și teofilină. Cu toate acestea, poate să apară o scădere pronunțată a pragului convulsivant atunci 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 cele după 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%). Aceasta se datorează faptului 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 semnificative statistic privind cinetica să fie relevante din punct de vedere clinic.

Este necesară prudență atunci când levofloxacină este administrată în asociere cu medicamente care afectează 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 este influențată într-o măsură relevantă clinic atunci când levofloxacină a fost administrată în asociere 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% atunci când a fost administrată în asociere cu levofloxacină.

Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții tratați cu levofloxacină în asociere cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină), a fost raportată creșterea valorilor rezultatelor testelor de coagulare (timp 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 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, medicamente 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 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 VIOSER este contraindicat la femeile care alăptează. Există informații insuficiente cu privire la excreția levofloxacină 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, 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 șobolan.

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

Anumite reacții adverse (de exemplu: amețeli/vertij, somnolență, tulburări vizuale) pot afecta capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului și, prin urmare, pot constitui un risc în situațiile în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu la conducerea unui vehicul sau la folosirea unui utilaj).

4.8 Reacții adverse

Informațiile prezentate mai jos se bazează pe datele furnizate din studii clinice efectuate la peste 8300 de 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	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),
Rare	($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),
Foarte rare	($< 1/10000$),
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 $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Infecții fungice, inclusiv infecții cu Candida Rezistența microorganismului patogen		
Tulburări hematologice și limfatică		Leucopenie Eozinofilie	Trombocitopenie Neutropenie	Pancitopenie Agranulocitoză Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem Hipersensibilizare (vezi pct. 4.4)	Șoc anafilactica ^a Șoc anafilactoida ^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 (vezi pct. 4.4) Comă hipoglicemică	Hiperglicemie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
			(vezi pct. 4.4)	
Tulburări psihice*	Insomnie	Anxietate Stare confuzională Nervozitate	Reacții psihotice (de exemplu cu halucinații, paranoia) Depresie Agitație Vise anormale Coșmaruri Delir Tulburări de memorie	Tulburări psihotice cu comportament de auto-vătămare, inclusiv ideeație 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 vizuale, cum este vederea încețoșată (vezi pct. 4.4)	Pierderea tranzitorie a vederii (vezi pct. 4.4) Uveită
Tulburări acustice și vestibulare*		Vertij	Tinitus	Pierderea auzului Afectarea 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), prelungirea intervalului QT observată pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare	Flebită		Hipotensiune arterială	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
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	Creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALAT/ASAT, fosfatază alcalină, GGT)	Creșterea 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		Erupecie cutanată tranzitorie Prurit Urticarie Hiperhidroză	Reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4), Erupecie 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*		Artralгии Mialгии	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		Creșterea creatininemiei	Insuficiență renală acută (de exemplu	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
			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 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 fluorochinolonele, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (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 prin intermediul sistemului național de raportare:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Conform studiilor cu privire la toxicitate efectuate la animale sau studiilor de farmacologie clinică efectuate cu doze mai mari decât cele terapeutice, cele mai importante semne care sunt de așteptat după supradozajul acut cu levofloxacină sunt cele de la nivelul sistemului nervos central, cum sunt confuzia, amețelile, afectarea stării de conștiență și crizele convulsive, prelungirea intervalului QT.

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. Trebuie efectuată monitorizare ECG, din cauza posibilității prelungirii intervalului QT. Hemodializa, inclusiv dializa peritoneală și DPCA, nu sunt eficiente pentru eliminarea levofloxacinii din organism. Nu există un 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 active 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 curbă a concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și concentrația minimă inhibitorie (CMI).

Mecanismul rezistenței

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

Valori critice

Valori critice ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină, care separă microorganismele sensibile de cele cu sensibilitate intermediară și pe cele cu sensibilitate intermediară de cele rezistente, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru testarea CMI (mg/l).

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

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

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

²Poate 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*.

³Tulpini 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 pentru specii selectate poate varia în funcție de zona geografică și în timp și sunt de dorit informații locale referitoare la rezistență, în special atunci când sunt tratate infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât oportunitatea utilizării medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

Specii frecvent sensibile

Bacterii aerobe Gram-pozitiv

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus sensibil la metilicilină

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 metilicilină[#]

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, atingând concentrații plasmatice maxime în decurs de 1 – 2 ore. Biodisponibilitatea absolută este de 99 – 100%.

Alimentele influențează în mică măsură absorbția levofloxacinăi.

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

Levofloxacină se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 30 – 40%.

Volumul mediu de distribuție al levofloxacinăi 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 fluidele organismului

S-a arătat că levofloxacină pătrunde în mucoasa bronșică, lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, țesutul pulmonar, pielea (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 levofloxacină-demetilată și N-oxid-levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă sub 5% din doză și sunt eliminați în urină. Levofloxacină este stabilă din punct de vedere stereochemic și nu suferă inversiune chirală.

Eliminare

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

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

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

Liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Subiecți cu insuficiență renală

Farmacocinetica levofloxacinii este influențată de insuficiența renală. Odată cu diminuarea funcției renale, scade eliminarea renală și clearance-ul, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește, după cum se arată în tabelul de mai jos:

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

Cl _{cr} [ml/minut]	< 20	20 - 40	50 - 80
Cl _R [ml/minut]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Subiecți vârstnici

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

Diferențe între sexe

Analizele separate pentru subiecți de sex masculin și pentru subiecți de sex feminin, au arătat diferențe mici până la marginale ale farmacocineticii levofloxacinii, în funcție de sex. Nu există dovezi conform cărora aceste diferențe între sexe 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 maturării, ca rezultat al toxicității materne.

Levofloxacină 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 topoizomerazei II. Testele *in vivo* (testele pe micronuclei, schimburi de cromatide surori, sintezei neprogramate de ADN, de letalitate dominantă) nu au arătat niciun potențial genotoxic.

Studii 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
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament 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

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare din timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A se inspecta vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, fără particule.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă cu densitate redusă (PEJD) care conțin 100 ml soluție perfuzabilă. Sunt disponibile pachete de 1 sau 10 sticle.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Odată ce flaconul de perfuzie a fost deschis, soluție trebuie utilizată imediat, pentru a evita orice fel de contaminare bacteriană.

În cursul perfuziei nu este necesară protejarea de lumină.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. A se arunca orice soluție neutilizat.

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

Amestecul cu alte soluții perfuzabile:

Levofloxacină VIOSER soluție perfuzabilă este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile:

Soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Soluție de dextroză 5%.

Soluție de clorură de sodium 0,45% + dextroză 2,5%.
Clorură de potasiu 0,2% în soluție de dextroză 5%.
Soluții combinate pentru nutriție parenterală (aminoacizi, glucide, electroliți).

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIOSER S.A. Parenteral Solutions Industry
9th km National Road Trikala-Larisa,
Taxiarches, Trikala,
42100, Grecia
tel: +30 24310 83441
fax: +30 24310 83550

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14414/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022