

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levofloxacină Teva 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de Levofloxacină Teva 500 mg conține levofloxacină 500 mg, sub formă de levofloxacină hemihidrat.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de Levofloxacină Teva 500 mg conține lactoză monohidrat 7,68 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare roz, cu linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu „L” pe cealaltă față. Comprimatele au aproximativ 16 mm lungime și 8 mm lățime.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- Pielonefrite acute și infecții complicate ale tractului urinar (vezi pct. 4.4);
- Prostatită bacteriană cronică;
- Antrax respirator: profilaxie post-expunere și tratament curativ (vezi pct. 4.4).

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

- Sinuzite bacteriene acute;
- Exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv a bronșitelor;
- Pneumonii dobândite în comunitate;
- Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi;
- Cistite necomplicate (vezi pct 4.4)

De asemenea, Levofloxacină Teva comprimate poate fi utilizat pentru continuarea și finalizarea tratamentului la pacienți care au prezentat ameliorare în timpul tratamentului inițial cu levofloxacină administrată intravenos.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Levofloxacină Teva comprimate se administrează zilnic, o dată sau de două ori pe zi. Doza depinde de tipul și severitatea infecției și de sensibilitatea microorganismului patogen suspectat.

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

Doze

Următoarele doze pot fi recomandate pentru tratamentul cu Levofloxacină Teva:

Pacienții cu funcția renală normală (clearance-ul creatininei >50 ml/min)

Indicație	Schema terapeutică zilnică (în funcție de severitatea infecției)	Durata tratamentului (în funcție de severitatea infecției)
Sinuzite bacteriene acute	500 mg, în priză unică zilnică	10 - 14 zile
Exacerbări acute bacteriene ale bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșite	500 mg pe zi, în priză unică zilnică	7 - 10 zile
Pneumonii dobândite în comunitate	500 mg, o dată sau de două ori pe zi	7 - 14 zile
Pielonefrită acută	500 mg pe zi, în priză unică zilnică	7 - 10 zile
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg, în priză unică zilnică	7 - 14 zile
Cistită necomplicată	250 mg, în priză unică zilnică	3 zile
Prostatită bacteriană cronică	500 mg, în priză unică zilnică	28 zile
Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi	500 mg, o dată sau de două ori pe zi pe zi	7 - 14 zile
Antrax respirator	500 mg, în priză unică zilnică	8 săptămâni

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/min)

	Schemă terapeutică		
	250 mg/24 ore	500 mg/24 ore	500 mg/12 ore
Clearance-ul creatininei	<i>prima doză:</i> 250 mg	<i>prima doză:</i> 500 mg	<i>prima doză:</i> 500 mg
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 (incluzând hemodializa și CAPD) ¹	<i>apoi:</i> 125 mg/48 ore	<i>apoi:</i> 125 mg/24 ore	<i>apoi:</i> 125 mg/24 ore

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

Pacienții cu disfuncție hepatică

Nu este necesară reducerea dozei, deoarece levofloxacină nu este metabolizată în ficat în proporție semnificativă și este excretată predominant pe cale renală.

Pacienții vârstnici

La pacienții vârstnici, nu este necesară nicio altă reducere a dozei, cu excepția celei impuse de starea funcției renale (vezi pct. 4.4 “ Tendinită și ruptură de tendon” și “ Prelungirea intervalului QT”).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Comprimatele de Levofloxacină Teva 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 de Levofloxacină Teva 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 administrarea de didanozină (*doar forme farmaceutice cu didanozină care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți de tampon*) și sucralfat, deoarece poate apărea scăderea absorbției (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Levofloxacină Teva comprimate nu trebuie utilizat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la levofloxacină, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- la pacienții cu epilepsie;
- la pacienții cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor determinate de administrarea fluorochinolonei;
- la copii sau adolescenți în perioada de creștere;
- în timpul sarcinii;
- la femei care alăptează.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea levofloxacină trebuie evitată la pacienții care au prezentat anterior reacții adverse grave la administrarea unui antibiotic din clasa chinolonei sau a fluorochinolonei (vezi pct. 4.8). La acești pacienți, tratamentul cu levofloxacină trebuie inițiat doar în absența unei opțiuni alternative de tratament și după evaluarea cu atenție a raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.3).

Riscuri de rezistență

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 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).

Levofloxacină poate fi utilizată pentru tratamentul sinuzitei bacteriene acute și al acutizărilor bronșitei cronice, atunci când aceste infecții au fost diagnosticate în mod adecvat.

Rezistența la fluorochinolone a *E. coli* - microorganismul patogen cel mai frecvent implicat în infecțiile tractului urinar – este valabilă 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 datele privind sensibilitatea *in vitro* a *Bacillus anthracis* și pe date experimentale obținute la animale, împreună cu datele 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 potențial 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 potențial 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 (în special tendonul lui Ahile, dar nu numai), uneori bilaterale, pot apărea în decurs de 48 de ore de la începerea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone și au fost raportate până la câteva luni după întreruperea tratamentului. Riscul de apariție a tendinitei și a rupturilor de tendon este mai mare la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la cei cu transplant de organ solid, la pacienții care utilizează doze zilnice de 1000 mg levofloxacină și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Astfel, trebuie să se evite tratamentul concomitent cu corticosteroizi.

Tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt la primul semn de tendinită (ex.: umflături dureroase, inflamație) și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Membrul afectat trebuie tratat corespunzător (ex.: imobilizare). Corticoizii nu trebuie utilizați dacă apar semne de tendinopatie.

Boală asociată cu Clostridium difficile

Diareea, mai ales dacă este severă, persistentă și/sau sanguinolentă, în cursul sau după terapia cu levofloxacină (inclusiv la câteva săptămâni după tratament), poate fi simptomul infecției cu *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* – associated disease - CDAD). CDAD poate varia în severitate de la ușoară până la punerea în pericol a vieții, forma cea mai severă a acesteia 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. Dacă se suspectează sau confirmă CDAD, administrarea levofloxacină trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat, fără întârziere, tratamentul adecvat. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate în această situație.

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 administrată cu maximă prudență la pacienții cu predispoziție la convulsii, sau cei aflați sub tratament concomitent cu substanțe active care scad pragul convulsivant, cum este teofilina (vezi pct. 4.5). În cazul apariției crizelor convulsive (vezi pct. 4.8) tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt.

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 cursul tratamentului cu chinolone. Prin urmare, dacă levofloxacină trebuie utilizată la acești pacienți, trebuie monitorizată posibila apariție a hemolizei.

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece levofloxacină este excretată predominant pe cale renală, doza de Levofloxacină Teva trebuie redusă corespunzător la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Reacții de hipersensibilizare

Levofloxacină 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 levofloxacină 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 letală (vezi pct. 4.8). La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea levofloxacinii trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, TEN sau DRESS la utilizarea levofloxacinii, tratamentul cu levofloxacină nu trebuie reluat la acest pacient în orice moment.

Disglicemie

Similar tuturor chinolonelor, au fost raportate modificări ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemie, cât și hiperglicemie (vezi pct. 4.8), 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. Tratamentul cu levofloxacină trebuie oprit imediat dacă pacientul raportează tulburări ale glucozei serice și trebuie luată în considerare terapia alternativă antibacteriană nonfluorochinolonică.

Prevenirea fotosensibilizării

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

Pacienți tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Din cauza posibilei creșteri a valorilor testelor de coagulare (timpul de protrombină, INR) și/sau a apariției sângerărilor, la pacienții tratați cu levofloxacină concomitent cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarina) se recomandă monitorizarea testelor de coagulare (vezi pct. 4.5).

Reacții psihotice

Reacțiile psihotice au fost raportate la pacienți tratați cu chinolone, inclusiv levofloxacină. În cazuri foarte rare, acestea au progresat la idei suicidare și comportament auto-distructiv, chiar și după o singură doză de levofloxacină (vezi pct. 4.8). În cazul apariției acestor reacții, tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt imediat, de la primele semne și simptome ale acestor reacții și pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul prescriptor pentru consiliere. Trebuie luată în considerare terapia alternativă antibacteriană nonfluorochinolonică și trebuie instituite măsuri adecvate. În cazul administrării levofloxacinii la pacienți psihotici sau cu antecedente de boli psihice, se recomandă prudență.

Prelungire a intervalului QT

Administrarea fluorochinolonei, inclusiv a levofloxacinii, trebuie făcută cu atenție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, de exemplu:

- sindrom congenital de interval QT prelungit
- 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 “Pacienții vârstnici”, 4.5, 4.8 și 4.9).

Neuropatie periferică

Au fost raportate cazuri de polineuropatie senzitivă sau senzitivo-motorie care determină parestezie, hiperstezie, disestezie sau slăbiciune la pacienții care utilizează chinolone și fluorochinolone. Pacienții aflați sub tratament cu levofloxacină trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte să continue tratamentul, dacă apar simptome de neuropatie cum ar fi durere, arsură, furnicătură,

amorteală sau slăbiciune pentru a preveni dezvoltarea 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. Reacțiile adverse grave raportate după punerea pe piață, inclusiv decese și necesitatea de susținere a funcției respiratorii, au fost asociate cu utilizarea fluorochinolonei la pacienți cu miastenia gravis. Levofloxacină nu este recomandată la pacienți cu antecedente cunoscute de miastenia gravis.

Tulburări de vedere

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.

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

Conform studiilor epidemiologice se raportează un risc crescut de disecție și anevrisme 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 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. 4.8).

De aceea, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o atentă evaluare beneficiu-risc și după evaluarea altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale de anevrism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la cei cu antecedente de diagnostic de anevrism și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru apariția

- atât a unui anevrism și 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 Tuner, boală Behçet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă) sau, în plus,
- anevrism 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 anevrisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic din departamentul de urgență în cazul apariției bruște a unei dureri abdominale, toracice sau de spate.

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.

Influențare a 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.

Excipienți

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra Levofloxacină Teva

Săruri de fier, săruri de zinc, antiacide care conțin magneziu sau aluminiu, didanozină

Absorbția levofloxacină este semnificativ redusă dacă Levofloxacină Teva se administrează concomitent cu săruri de fier, antiacide care conțin magneziu sau aluminiu sau didanozină (*doar forme farmaceutice cu didanozină care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți tampon*). Administrarea fluorochinolonei concomitent 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, antiacidele care conțin magneziu sau aluminiu sau didanozină (*doar forme farmaceutice cu didanozină care conțin aluminiu sau magneziu ca agenți tampon*), să nu se administreze timp de 2 ore înainte de sau după administrarea Levofloxacină Teva (vezi pct. 4.2). Sărurile de calciu au un efect minim asupra absorbției orale a levofloxacină.

Sucralfat

Biodisponibilitatea Levofloxacină Teva este semnificativ redusă dacă se administrează concomitent cu sucralfat. Dacă pacientului trebuie să i se administreze concomitent Levofloxacină Teva și sucralfat, se recomandă administrarea sucralfatului la 2 ore după administrarea comprimatelor de Levofloxacină Teva (vezi pct. 4.2).

Teofilină, fenbufen și alte antiinflamatoare nesteroidiene similare

Nu s-au evidențiat niciun fel de interacțiuni între levofloxacină și teofilină într-un studiu clinic. Totuși, în cursul administrării concomitente de chinolone cu teofilină, alte antiinflamatoare nesteroidiene sau alte medicamente care scad pragul convulsivant, poate să apară o scădere marcată a acestui prag. Concentrația plasmatică de levofloxacină a fost cu aproximativ 13% mai mare în cazul administrării concomitente cu fenbufen, față de administrarea în monoterapie.

Probenecid și cimetidină

Probenecidul și cimetidina modifică semnificativ statistic eliminarea levofloxacină. Clearance-ul renal al levofloxacină este redus de către probenecid (34%) și cimetidină (24%). Această reducere este determinată de faptul că ambele medicamente pot bloca secreția tubulară renală a levofloxacină. Totuși, la dozele testate în studiu, este improbabil ca diferențele de cinetică relevante statistic să fie relevante clinic.

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

Corticosteroizi

Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții care utilizează corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

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 concomitent cu următoarele medicamente: carbonat de calciu, digoxină, glibenclamidă, ranitidină.

Efectul Levofloxacină Teva asupra altor medicamente

Ciclosporina

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei a crescut cu 33% când s-a administrat concomitent cu levofloxacină.

Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții tratați cu levofloxacină concomitent cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarina), au fost raportate creșteri ale 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 se recomandă monitorizarea testelor de coagulare (vezi pct. 4.4).

Medicamentele cunoscute că prelungesc intervalul QT

Levofloxacină, ca și alte fluorochinolone, trebuie utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice) (vezi pct. 4.4 „Prelungirea intervalului QT”).

Alte informații relevante

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.

Alte forme de interacțiune

Alimente

Nu există o interacțiune relevantă din punct de vedere clinic cu alimentele. Prin urmare, Levofloxacină Teva comprimate se poate administra fără a ține cont de ingestia de alimente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea levofloxacină la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Totuși, în lipsa datelor la om și din cauza riscului experimental al fluorochinolonele de afectare a cartilajelor articulare la organismele în creștere, este contraindicată folosirea levofloxacină în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptare

Levofloxacină Teva este contraindicată la femeile care alăptează. Există informații insuficiente cu privire la excreția levofloxacină în laptele matern; cu toate acestea, alte fluorochinolone se excretă în laptele uman. În absența datelor la om și din cauza faptului că datele provenite din studiile preclinice sugerează un risc de afectare de către fluorochinolone a cartilajelor care suportă greutatea corpului la organismul aflat în perioada de creștere, levofloxacină nu trebuie administrată 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 de vedere) pot afecta capacitatea pacientului de a se concentra și reacționa și pot constitui un risc în situații în care aceste capacități au o importanță specială (de exemplu capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje).

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 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 $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Infecții fungice, inclusiv infecții cu Candida Rezistență a 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 nutriție		Anorexie	Hipoglicemie, în special la pacienții cu diabet zaharat, Comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)	Hiperglicemie (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 ideate suicidară sau tentativă de suicid (vezi pct. 4.4)

			Delir Tulburări de memorie	
Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee Amețeli	Somnolență Tremor Disgeuzie	Convulsii (vezi pct. 4.3 și 4.4) Pretezii	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 electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare**	<i>Se aplică doar formeii cu administrare i.v.: Flebită</i>		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		Bronhospasm Pneumonită alergică
Tulburări gastrointestinale	Diaree Vărsături	Dureri abdominale Dispepsie		Diaree - hemoragică, care în cazuri foarte

	Greață	Flatulență Constipație		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 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		Creștere a creatininemiei	Insuficiență renală acută (de exemplu din cauza nefritei interstițiale)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	<i>Se aplică doar formei cu administrare i.v.:</i> Reacție la nivelul locului de perfuzare (durere,	Astenie	Febră	Durere (inclusiv dureri de spate, toracice și la nivelul extremităților)

	eritem)			
--	---------	--	--	--

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

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

* Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave, prelungite (până la luni sau ani) invalidante și potențial ireversibile care afectează câteva, uneori multiple, sisteme, clase de organe și simțuri (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, dureri la nivelul extremităților, tulburări de mers, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, afectarea memoriei, tulburări de somn, afectarea auzului, a văzului, a gustului și a mirosului) la pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone, în unele cazuri indiferent de vârstă și factori de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

** 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. 4.4).

Alte reacții adverse care apar în cazul tratamentului cu fluorochinolone includ:

- crize de porfirie la pacienți 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 farmacologice efectuate cu doze mai mari decât cele recomandate, cele mai importante manifestări care se pot aștepta consecutiv supradozajului acut cu Levofloxacină Teva comprimate sunt cele de la nivelul sistemului nervos central de tip confuzie, amețeli, modificări ale stării de conștiență, crize convulsive, prelungire a intervalului QT, precum și reacții gastro-intestinale cum sunt: greață și eroziuni ale 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. Este necesară monitorizarea ECG, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT. Pentru protecția mucoasei gastrice se pot administra antiacide. Hemodializa, inclusiv dializa peritoneală și CAPD, nu sunt eficiente în îndepărtarea levofloxacinei din organism. Nu există antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: chinolone antibacteriene, fluorochinolone, codul ATC: J01MA12. Levofloxacină este un chimioterapic antibacterian de sinteză din clasa fluorochinolonei și este enantiomerul (-L) al substanței active racemice, ofloxacină.

Mecanism de acțiune

Fiind o fluorochinolonă, levofloxacină acționează la nivelul complexului ADN-ADN-girază și topoizomerazei IV.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

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

Mecanismul rezistenței

Rezistența la levofloxacină se dobândește printr-un proces treptat de apariție a unor mutații ale situsului țintă de la nivelul ambelor topoisomerase de tip II, ADN girazei și topoisomerasei 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 fluoroquinolone. 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 (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pentru levofloxacină, care separă germeni sensibili de cei moderat sensibili și pe aceștia din urmă de germeni rezistenți, 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 spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Valori critice care nu depind de specie ⁴	≤1 mg/l	>1 mg/l

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

² Poate apărea un grad scăzut de rezistență la fluoroquinolone (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.

⁴ Valorile 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 speciile selectate, astfel încât informațiile locale sunt mai utile, mai ales 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 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 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 prezinte rezistență asociată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Alimentele au o influență mică asupra absorbției de levofloxacină.

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

Distribuție

Aproximativ 30-40% din doza de levofloxacină este legată de proteinele plasmatiche.

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

Pătrundere în țesuturile și lichidele organismului

S-a arătat că levofloxacină pătrunde în mucoasa bronșică, în lichidele interstițiale, macrofagele alveolare, țesutul pulmonar, pielea (lichidul vezicular), țesutul prostatic și în urină. Cu toate acestea, levofloxacină are o pătrundere redusă în lichidul cefalorahidian.

Metabolizare

Levofloxacină se metabolizează într-o foarte mică măsură, metaboliții fiind demetil-levofloxacină și levofloxacină N-oxid. Metaboliții reprezintă < 5% din doză și sunt excretați în urină. Levofloxacină este stereochimic stabilă și nu prezintă inversiune chirală.

Eliminare

După administrarea orală sau intravenoasă, levofloxacină se elimină relativ lent din plasmă (timpul de înjumătățire plasmatică este de 6-8 ore). Excreția se face, în principal, pe cale renală (> 85% din doză 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 în farmacocinetica levofloxacină atunci când este administrată oral sau intravenos, ceea ce sugerează că administrările 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

Pacienții cu insuficiență renală

Farmacocinetica levofloxacină este influențată de disfuncția renală. Odată cu scăderea funcției renale, scad eliminarea și clearance-ul, 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

Pacienții vârstnici

Nu există diferențe semnificative în farmacocinetica levofloxacinii la tineri față de vârstnici, cu excepția celor asociate cu diferențele clearance-ului creatininei.

Diferențe legate de sex

Analize separate la subiecți de sex masculin, respectiv feminin, demonstrează diferențe mici până la nesemnificative ale farmacocineticii levofloxacinii. Aceste diferențe nu s-au dovedit a avea relevanță clinică.

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.

La șobolani, levofloxacină nu a afectat fertilitatea și nici performanța reproductivă și singurul efect asupra fătului a fost întârzierea maturizării, ca un rezultat al toxicității materne.

Levofloxacină nu a indus mutații genetice la bacterii sau la celulele de mamifere, dar *in vitro* a indus aberații cromozomiale la celulele pulmonare de hamster. Aceste efecte pot fi atribuite inhibării topoizomerazei II. Testele *in vivo* (micronuclei, schimb de cromatidă soră, sinteză de ADN neprogramată, testele dominante letale) nu au arătat niciun potențial genotoxic. Studiile efectuate la șoarece cu levofloxacină au arătat că aceasta are activitate fototoxică numai la doze foarte mari. Levofloxacină nu a demonstrat potențial genotoxic într-un test de fotomutagenitate și a redus creșterea tumorii într-un test de fotocarcinogenitate. Ca și alte fluorochinolone, levofloxacină a afectat cartilajul (formare de vezicule și cavități) la șobolani și câini. Aceste efecte au fost mai pronunțate la animalele tinere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Stearil fumarat de sodiu

Crospovidonă tip A

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Copovidonă K 25

Celuloză microcristalină silicică (celuloză microcristalină 98% și dioxid de siliciu coloidal anhidru 2%).

Film

Opadry II Roz (lactoză monohidrat, hipromeloză 15 cP, dioxid de titan (E171), triacetină, oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172)).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj:

Cutii cu blistere din Al/PVC cu 1, 3, 5, 7,10, 14, 50, 200 comprimate filmate.

Cutii cu flacoane din PEÎD, prevăzute cu capac din PEJD, cu 50 și 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9162/2016/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022