

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levoximed 5 mg/ml soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 100 ml soluție perfuzabilă conține levofloxacină 500 mg (sub formă de levofloxacină hemihidrat);

Excipienți cu efect cunoscut: 100 ml soluție perfuzabilă conține sodiu 15,4 mmol (354,2 mg) (sub formă de clorură).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție transparentă, de culoare galben-verzuie fără particule.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

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

- pneumonie comunitară
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi.

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

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

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

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Levoximed, 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 preparatului intravenos, tratamentul cu Preparatul Levocimed poate fi completat cu o formă de administrare orală, conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului pentru comprimate filmate și într-un mod adecvat pacientului. Datorită bioechivalenței dintre formele orală și parenterală, se pot utiliza aceleași doze.  
Durata tratamentului

#### *Doze*

Se recomandă următoarele doze de Levoximed:

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

| <b>Indicație</b>                         | <b>Schemă terapeutică zilnică</b><br>(în funcție de severitate) | <b>Durata totală a tratamentului<sup>1</sup></b> (în funcție de severitate) |
|--|---|---|
| Pneumonie comunitară                     | 500 mg o dată sau de două ori pe zi                             | 7 - 14 zile   |
| Pielonefrită                             | 500 mg o dată pe zi   | 7 - 14 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 cutanate și ale țesuturilor moi | 500 mg o dată sau de două ori pe zi                             | 7 - 14 zile   |
| Antrax prin inhalare                     | 500 mg o dată pe zi   | 8 săptămâni   |

<sup>1</sup>Durata 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

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

|  | <b>Schemă terapeutică</b> |                      |
|--|---------------------------|----------------------|
|  | <b>500 mg/24 ore</b>      | <b>500 mg/12 ore</b> |
| <b>Clearance-ul creatininei</b>                          | prima doză: 500 mg        | prima doză: 500 mg   |
| 50 - 20 ml/min   | apoi: 250 mg/24 ore       | apoi : 250 mg/12 ore |
| 19-10 ml/min   | apoi: 125 mg/24 ore       | apoi: 125 mg/12 ore  |
| < 10 ml/min (incluzând hemodializa și CAPD) <sup>1</sup> | apoi: 125 mg/24 ore       | apoi: 125 mg/24 ore  |

<sup>1</sup>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 măsură semnificativă și este excretată, în principal, pe cale renală.

#### *Vîrstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la vîrstnici, cu excepția celor impuse de starea funcției renale (vezi pct. 4.4 "Tendinită și ruptură de tendon" și "Prelungirea intervalului QT").

#### *Copii*

Levoximed este contraindicată la copii și adolescenți în perioada de creștere (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Levoximed soluție perfuzabilă se va administra numai în perfuzie intravenoasă lentă; se va administra o dată sau de două ori pe zi. Durata perfuziei trebuie să fie de minimum 60 de minute pentru 500 mg Levoximed soluție perfuzabilă (vezi pct. 4.4).

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

### 4.3. Contraindicații

Levoximed soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat:

- la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau orice alte chinolone și la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1
- la pacienți cu epilepsie
- la pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor legate 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

*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 *Staphylococ aureus* meticilino-rezistente, 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 *Staphylococ aureus* meticilino-rezistente (SARM) sunt considerate inadecvate).

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

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

#### Durata perfuzării

Durata de perfuzare recomandată este de minim 60 de minute pentru concentrația de 500 mg a preparatului Levoximed, soluție perfuzabilă. În cazul administrării ofloxacinei se cunoaște că, în timpul perfuziei pot să apară tahicardie și scăderea temporară a tensiunii arteriale. În cazuri rare, poate să se apară colaps circulator, ca urmare a scăderii marcate a tensiunii arteriale. Dacă în timpul perfuziei cu levofloxacină (izomerul levogir al ofloxacinei) apare o scădere marcată a tensiunii arteriale, perfuzia trebuie întreruptă imediat.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 15,4 mmol (354 mg) într-o doză de 100 ml. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### Tendinite și rupturi de tendon

Rar poate să apară tendinită. Cel mai frecvent este afectat tendonul lui Achile și poate determina ruptură de tendon. Tendinita și ruptura de tendon, uneori bilaterale, pot apărea în decurs de 48 de ore de la începerea tratamentului cu levofloxacină și au fost raportate pînă la cîteva luni după întreruperea tratamentului. Riscul de apariție a tendinitei și a rupturilor de tendon este mai mare la pacienții cu vîrsta peste 60 de ani,

la pacienții tratați cu doze zilnice de 1000 mg și la pacienții care utilizează corticosteroizi.

La pacienții vârstnici, doza zilnică trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi punctul 4.2). Ca urmare, este necesară monitorizarea atentă a acestor pacienți dacă urmează tratament cu Levoximed. Toți pacienții trebuie să se adreseze medicului curant dacă manifestă simptome de tendinită. Dacă se suspectează diagnosticul de tendinită, tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsurile terapeutice adecvate pentru tendonul afectat (de exemplu imobilizare)(vezi punctele 4.3 și 4.8).

#### *Infecții cu Clostridium difficile*

Diareea, în special formele severe, persistente și/sau sanguinolente, care apare în cursul sau după tratamentul cu levofloxacină, poate fi manifestarea unei infecții asociate cu *Clostridium difficile* (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, tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt imediat 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 contraindicat la pacienții cu antecedente de epilepsie (vezi punctul 4.3) și, ca și în cazul altor chinolone, trebuie administrat cu mare prudență la pacienții cu predispoziție la convulsii și la pacienții tratați concomitent cu substanțe active care scad pragul convulsivant, cum este teofilina (vezi pct. 4.5). În cazul apariției convulsiilor (vezi punctul 4.8), tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt.

#### *Pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază*

Pacienții cu deficit latent sau manifest de glucozo-6-fosfat dehidrogenază pot fi predispuși la reacții hemolitice când sunt tratați cu antibiotice chinolonice. Prin urmare, în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la acești pacienți, aceștia trebuie monitorizați pentru posibila apariție a hemolizei.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

#### *Reacții de hipersensibilitate*

Levofloxacină poate determina reacții de hipersensibilitate grave, care pot pune în pericol viața (de exemplu angioedem până la șoc anafilactic), uneori după administrarea primei doze (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie să întrerupă imediat tratamentul și să contacteze medicul curant sau un medic de medicină de urgență, care vor institui măsurile terapeutice adecvate.

#### *Reacții buloase severe*

La administrarea levofloxacină, au fost raportate cazuri de reacții cutanate buloase severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică (vezi pct. 4.8). În cazul apariției reacțiilor cutanate și/sau mucoase, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului curant, înainte de a continua tratamentul.

#### *Modificări ale glicemiei*

Similar tuturor chinolonelor, au fost raportate modificări ale glicemiei, incluzînd atît hipoglicemie, cît și hiperglicemie, de obicei la pacienții cu diabet zaharat tratați concomitent cu un antidiabetic oral (de exemplu glibenclamidă) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.8).

#### *Prevenția 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 razele solare 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 se evita fotosensibilizarea.

#### *Pacienți tratați cu antagoniști ai vitaminei K*

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

#### *Reacții psihotice*

La pacienții tratați cu chinolone, inclusiv levofloxacină, au fost raportate reacții psihotice. În cazuri foarte rare, acestea au evoluat spre gînduri suicidare și comportament autovătămător după o singură doză de levofloxacină (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul dezvoltă aceste reacții, tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt și trebuie instituite măsuri terapeutice adecvate. Se recomandă prudență în cazul utilizării levofloxacinii la pacienți psihotici sau la cei cu antecedente de afecțiuni psihiatrice.

#### *Prelungirea intervalului QT*

Se recomandă precauție la utilizarea fluorochinolonelor, inclusiv levofloxacină, la pacienți cunoscuți cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt, de exemplu:

- sindrom de prelungire a intervalului QT congenital;
- utilizarea concomitentă de medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu antiaritmice de clasa IA și III, antidepresive triciclice, macrolide, antipsihotice);
- dezechilibru electrolitic necorectat (hipomagnezemie);
- afecțiuni cardiace (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie)

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

#### *Neuropatie periferică*

La pacienți tratați cu fluorochinolone, inclusiv levofloxacină, au fost raportate neuropatie periferică senzitivă și neuropatie periferică senzitivo-motorie, care pot avea un debut rapid (vezi punctul 4.8).

Levofloxacină trebuie întreruptă dacă apar simptome de neuropatie, pentru a preveni evoluția către un stadiu ireversibil.

#### *Afecțiuni hepatobiliare*

Au fost raportate cazuri de necroză hepatică cu evoluție pînă la insuficiență hepatică letală, mai ales la pacienții cu comorbidități, de exemplu sepsis (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să contacteze medicul curant dacă

apar semne sau simptome de afectare hepatică, cum sunt anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit sau sensibilitate abdominală.

#### *Agravare a miasteniei gravis*

Fluorochinolonele, inclusiv levofloxacină, au acțiune blocantă neuromusculară și pot agrava slăbiciunea musculară la pacienții cu 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 preparatului Levoximed

##### *Probenecid și cimetidină*

Probenecidul și cimetidina influențează în mod semnificativ statistic eliminarea levofloxacină. Clearanceul renal al levofloxacină a fost scăzut de cimetidină (24%) și de probenecid (34%), deoarece ambele medicamente pot să blocheze secreția tubulară renală de levofloxacină. Totuși, pentru dozele testate în studiu, diferențele de cinetică, relevante din punct de vedere statistic, nu prezintă semnificație clinică.

Trebuie acordată atenție atunci când levofloxacină este administrată concomitent cu medicamente care modifică secreția tubulară renală, cum sunt probenecidul și cimetidina, în special la pacienții cu insuficiență renală.

##### *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 asocieră cu teofilină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau alte medicamente care scad pragul convulsivant.

Concentrațiile plasmatică ale levofloxacină au fost cu aproximativ 13% mai mari în prezența fenbufenului, comparativ cu cele după administrarea în monoterapie

#### Efectul preparatului levoximed asupra altor medicamente

##### *Ciclosporină*

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

##### *Antagoniști ai vitaminei K*

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

#### *Medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT*

Levofloxacina, ca și alte chinolone, trebuie administrată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu antiaritmice din clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice) (vezi pct. 4.4 Prelungirea intervalului QT).

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcină

Datele provenite din utilizarea levofloxacinei 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 absența datelor la om și din cauza riscului teoretic de distrugere a cartilajelor de creștere ale fătului de către fluoroquinolone, levofloxacină nu trebuie administrat la gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

##### Alăptare

Levoximed este contraindicat la femeile care alăptează. Există informații insuficiente cu privire

la excreția levofloxacinei în laptele uman; cu toate acestea, alte fluoroquinolone se excretă în laptele uman. În absența datelor la om și din cauza riscului teoretic de distrugere a cartilajelor de creștere ale sugarului de către fluoroquinolone, levofloxacina nu trebuie administrat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3 și 5.3).

##### Fertilitatea

Levofloxacina 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**

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

#### **4.8. Reacții adverse**

Frecvențele utilizate sunt definite utilizînd 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

| <b>Sistem/Clasa de organe</b>       | <b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b> | <b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>                | <b>Rare (≥1/10000 și &lt;1/1000)</b>  | <b>Cu frecvență necunoscută</b>   |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--|---|---|
| Infecții și infestații              |                                       | Infecții fungice, inclusiv candidoze<br>Rezistență a patogenului |   |   |
| Tulburări hematologice și limfatice |                                       | Leucopenie<br>Eozinofilie  | Trombocitopenie<br>Neutropenie  | Pancitopenie,<br>Agranulocitoză,<br>Anemie hemolitică   |
| Tulburări ale sistemului imunitar   |                                       |  | Angioedem,<br>Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)  | Șoc anafilactic,<br>Șoc anafilctoid (vezi pct. 4.4)   |
| Tulburări metabolice și de nutriție |                                       | Anorexie   | Hipoglicemie, în special la pacienții diabetici (vezi pct. 4.4)   | Hiperglicemie,<br>Comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)  |
| Tulburări psihice                   | Insomnie                              | Anxietate,<br>Confuzie,<br>Nervozitate                           | Reacții psihotice (ex. halucinații, paranoia),<br>Depresie,<br>Agitație,<br>Vise anormale,<br>Coșmaruri | Reacții psihotice cu punerea în pericol a propriei persoane, inclusiv ideea de sinucidere sau atentat de sinucidere (vezi pct. 4.4)                         |
| Tulburări ale sistemului nervos     | Cefalee,<br>Amețeli                   | Somnolență,<br>Tremor,<br>Disgeuzie                              | Convulsii (vezi pct. 4.3 și 4.4),<br>Parestezie   | Neuropatie senzitivă periferică (vezi pct. 4.4),<br>Neuropatie senzitivo-motorie periferică (vezi pct. 4.4),<br>Parosmie incluzând anosmie,<br>Dischinezie, |



|  |  |  |   |   |
|--|--|--|---|---|
|  |  |  |   | Disfuncții extrapiramidale, Ageuzie, Sincopă, Hipertensiune intracraniană benignă   |
| Tulburări oculare                                |  |  | Tulburări vizuale, de genul vedere în ceață (vezi pct. 4.4) | Pierderea tranzitorie a vederii (vezi pct. 4.4)   |
| Tulburări acustice și vestibulare                |  | Vertij   | Tinitus   | Pierderea auzului, Afectarea auzului  |
| Tulburări cardiace                               |  |  | Tahicardie, Palpitații                                      | Tahicardie ventriculară care poate cauza oprirea inimii, Aritmie ventriculară și torsada vîrfurilor (predominat la pacienții cu risc de prelungire a intervalului QT), Interval QT prelungit la electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.9) |
| Tulburări vasculare                              | <i><u>se aplică numai la forma pentru administrare intravenoasă</u></i><br>Flebită |  | Hipotensiune  |   |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale |  | Dispnee  |   | Bronhospasm<br>,<br>Pneumonie alergică  |
| Tulburări gastrointestinale                      | Diaree,<br>Vărsături,<br>Greață  | Durere abdominală,<br>Dispepsie,<br>Flatulență,<br>Constipație |   | Diaree hemoragică – în cazuri foarte rare indicînd enterocolită, inclusiv colită  |

|   |  |  |   |   |
|---|--|--|---|---|
|   |  |  |   | pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)<br>Pancreatită  |
| Tulburări hepatobiliare                                 | Valori ridicate ale enzimelor hepatice (ALT, AST, alcalinfosfatază, GGT) | Valori ridicate ale bilirubinei serice |   | Icter și afecțiuni hepatice severe, cazuri de insuficiență hepatică acută în special la pacienții cu afecțiuni grave fundamentale (vezi pct. 4.4),<br>Hepatitis |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat          |  | Prurit,<br>Urticarie,<br>Hiperhidroză  |   | Necroliză epidermică toxică (Sindrom Stevens-Johnson, Eritem multiform) (vezi pct. 4.4),<br>Vasculită leucocitoclastică,<br>Stomatită                           |
| Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv |  | Artralgie<br>Mialgie                   | Afecțiuni ale tendoanelor (vezi pct. 4.3 și 4.4), inclusiv tendinită (ex. tendonul lui Ahile),<br>Slăbiciune musculară semnificativă pentru pacienții cu miastenia gravis (vezi pct. 4.4) | Rabdomioliză,<br>Ruptură de tendon (ex. tendonul lui Ahile) (vezi pct. 4.3 și 4.4),<br>Ruptură de ligament,<br>Ruptură musculară,<br>Artrită                    |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                  |  | Valori ridicate ale creatininei serice | Insuficiență renală acută (datorată nefritei interstițiale)   |   |
| Tulburări generale și la nivelul locului de             | <i><u>se aplică numai la forma pentru</u></i>                            | Astenie                                | Pirexie   | Dureri (inclusiv  |

|              |  |  |  |   |
|--------------|--|--|--|---|
| administrare | <u>administrare intravenoasă</u><br>Reacții la nivelul locului de perfuzare (durere, înroșire) |  |  | dureri de spate, în piept și ale extremităților ) |
|--------------|--|--|--|---|

<sup>a</sup> Reacțiile anafilactice și anafilactoride pot apărea uneori chiar după prima doză

<sup>b</sup> Reacțiile cutanate și ale țesutului subcutanat pot apărea uneori chiar după prima doză

#### 4.9. Supradozaj

*Simptome:* confuzie, amețeli, afectarea stării de conștiență și crize convulsive după tipul de crize epileptice, greață, leziuni erozive ale membranelor mucoase.

*Tratament:* se administrează un tratament simptomatic. Levofloxacină nu se elimină prin dializă. Nu există antidot specific.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Chinolone antibacteriene, fluoroquinolone; codul ATC: J01MA12

#### Mecanism de acțiune

Fiind un antibacterian de tip fluoroquinolonă, levofloxacină acționează la nivelul complexului ADN-ADN-Girază și Topoizomerazei IV.

#### *Relația farmacocinetică/farmacodinamie*

Gradul activității bactericide a levofloxacină 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 inhibitorie (CMI).

#### *Mecanism de rezistență*

Rezistența la levofloxacină se dobândește într-un proces treptat, prin mutații localizate la nivelul topoizomerazei II, ADN girazei și topoizomerazei IV. Alte mecanisme de rezistență, de genul barierelor de permeație (frecvente la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismelor de eflux, pot de asemenea afecta susceptibilitatea la levofloxacină.

S-a observat rezistența încurcișată 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 pentru levofloxacină recomandate de Comitetul European pentru Testarea Susceptibilității Antimicrobiene (EUCAST), care separă microorganismele sensibile de cele intermediar sensibile și microorganismele intermediar sensibile de cele rezistente sunt prezentate în tabelul pentru testarea CMI (mg/l) de mai jos.

Valori critice din punct de vedere clinic ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină (versiunea 2.0, 2012-01-01):

| Germen 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> <sup>1</sup>                    | ≤2 mg/l | ≤2 mg/l |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i>                      | ≤1 mg/l | ≤2 mg/l |
| <i>H. influenzae</i> <sup>2, 3</sup>                 | ≤1 mg/l | ≤1 mg/l |
| <i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>                   | ≤1 mg/l | ≤1 mg/l |
| Valori critice care nu depind de specie <sup>4</sup> | ≤1 mg/l | ≤2 mg/l |

<sup>1</sup>. Valorile critice pentru levofloxacină se referă la terapia cu doze mari.

<sup>2</sup>. Este posibil să apară o rezistență de nivel scăzut la fluorochinolone (valori CMI de 0.12-0.5 mg/ml pentru ciprofloxacina), dar nu există dovezi că această rezistență are semnificație clinică în cazul infecțiilor cu *H. influenzae* ale tractului respirator.

<sup>3</sup>. Tulpinile cu valori ale CMI mai mari decât valoarea critică de susceptibilitate sunt foarte rare și nu au fost încă raportate. Testele de identificare și de susceptibilitate trebuie repetate pentru asemenea izolate, iar dacă rezultatul se confirmă, izolatele trebuie trimise la un laborator de referință. Izolatele confirmate ca avînd CMI deasupra valorii critice curente de rezistență trebuie raportate ca fiind rezistente pînă la obținerea unor dovezi referitoare la răspunsul clinic.

<sup>4</sup>. Valorile critice se referă la doze orale de 500 mg x 1 pînă la 500 mg x 2 și la doze intravenoase de 500 mg x 1 pînă la 500 mg x 2.

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în timp pentru anumite specii și este de dorit să existe informații locale referitoare la rezistență, în special cînd se tratează infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert cînd prevalența locală a rezistenței este de așa natură încît utilitatea medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

#### Specii susceptibile frecvent

##### Bacterii aerobe Gram-pozitiv

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus*, sensibil la meticilină

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococci*, 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 reprezenta o problemă**

#### Bacterii aerobe Gram-pozitiv

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

#### Microorganismele Gram-negativ aerobe

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

#### Microorganismele anaerobe

*Bacteroides fragilis*

### **Tulpini rezistente inerent**

#### Bacterii aerobe gram-pozitive

*Enterococcus faecium*

# Este foarte posibil ca *S. aureus* meticilin-rezistent să fie co-rezistent la fluoroquinolone, inclusiv levofloxacină.

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Levofloxacină administrată oral este absorbită rapid și aproape complet, atingând concentrații plasmatiche maxime în decurs de 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută este de 99-100%.

Alimentele au un efect redus asupra absorbției levofloxacinei. Concentrațiile la starea de echilibru sunt atinse în curs de 48 de ore de la administrarea a 500 mg o dată sau de două ori pe zi.

### Distribuție

Levofloxacină se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de aproximativ 30 - 40%.

Volumul mediu de distribuție a levofloxacinii este de aproximativ 100 l după doze unice și repetate de 500 mg, indicând o distribuție largă în țesuturi.

#### Pătrunderea în țesuturile și fluidele organismului:

S-a demonstrat că levofloxacină penetrează mucoasa bronșică, lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, țesutul pulmonar, pielea (lichidul vezicular), țesutul prostatic și urina. Cu toate acestea, levofloxacină pătrunde foarte puțin în lichidul cefalorahidian.

#### Metabolizare

Levofloxacină este metabolizată într-o proporție foarte mică, metaboliții fiind demetil-levofloxacină și N-oxid levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă < 5% din doză și sunt excretați 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 se produce, în principal, pe cale renală (> 85% din doza administrată).

Clearance-ul mediu aparent al levofloxacinii după o doză unică de 500 mg a fost 175 +/- 29.2 ml/min.

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

#### Liniaritate

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Subiecți cu insuficiență renală*

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

Farmacocinetica în caz de insuficiență renală, după o doză orală unică de 500 mg

|                    |      |         |         |
|--------------------|------|---------|---------|
| $Cl_{cr}$ [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 de farmacocinetică a levofloxacinii între subiecții tineri și cei vârstnici, cu excepția celor asociate diferențelor clearance-ului creatininei.

##### *Diferențe legate de sex*

Analize separate ale subiecților de sex masculin și feminin au arătat diferențe mici sau marginale legate de sex, în ceea ce privește farmacocinetica levofloxacinii. Nu există dovezi conform cărora aceste diferențe legate de sex sunt relevante clinic.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice rezultate din studii convenționale de toxicitate a dozelor unice, a dozelor repetate, potențial carginogenic și toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare nu indică un pericol deosebit pentru om.

Levofloxacină nu a determinat afectarea fertilității sau a performanței funcției de reproducere la șobolani, și singurul său efect asupra fătului 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 in vitro aberații cromozomiale la nivelul celulelor din plămânul de hamster chinezesc. Aceste efecte pot fi atribuite inhibiției topoizomerazei II. Testele in vivo (testele pe micronuclei, schimburilor de cromatidele surori, sintezei neprogramate de ADN, de letalitate dominantă) nu au demonstrat niciun potențial genotoxic.

Studiile efectuate la șoareceau demonstrat 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 altor fluorochinolone, levofloxacină a avut efecte asupra cartilajelor (cu formare de vezicule și cavități) la șobolani și câini. Aceste modificări au fost mai marcate la animalele tinere..

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților:**

Clorură de sodiu

Acid clorhidric

Hidroxid de sodiu

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**

36 luni.

### **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în loc ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C.

### **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Soluție perfuzabilă în flacon din sticlă transparentă a 100 ml, sigilat cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă din aluminiu, de tipul Flip off.

1 flacon însoțit de prospect în cutie de carton

### **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Levoximed soluție perfuzabilă trebuie utilizat imediat (în decurs de 3 ore) după prima deschidere, pentru a evita orice fel de contaminare bacteriană. În cursul perfuziei nu este necesară protejarea de lumină.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări.  
Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluțiile clare, de culoare galben-verzui, fără particule vizibile în suspensie.  
Similar tuturor medicamentelor, orice medicament neutilizat trebuie aruncat corespunzător și conform cu reglementările ecologice locale.

**Amestecul cu alte soluții perfuzabile:**

Levoximed este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile:

soluție de clorură de sodiu 0,9%;

soluție de glucoză 5%;

soluție de glucoză-Ringer 2,5%;

soluții combinate pentru nutriție parenterală (aminoacizi, hidrocarbonați, electroliți).

Pentru incompatibilități vezi pct. 6.2.

**7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

“WORLD MEDICINE İLAÇLARI LTD. ŞTİ.”, Turcia

Evren Mah. Camiyolu Cad. No. 50 K.2, Güneşli/Bağcılar, İstanbul.

**8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

22419

**9. DATA AUTORIZĂRII**

16.06.2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2016.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>