

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru soluție perfuzabilă conține 5 mg levofloxacină (sub formă de levofloxacină hemihidrat).

Fiecare pungă a 50 ml conține 250 mg levofloxacină (sub formă de levofloxacină hemihidrat).

Fiecare pungă a 100 ml conține 500 mg levofloxacină (sub formă de levofloxacină hemihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă a 50 ml conține sodiu aproximativ 7,7 mmol (177 mg).

Fiecare pungă a 100 ml conține sodiu aproximativ 15,4 mmol (354 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă este o soluție izotonă, limpede, de culoare galben-verzui, cu pH cuprins între 4,3 și 5,3 și osmolalitate între 270 și 300 mOsmol/Kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă este indicat la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct.4.4 și 5.1):

- Pneumonie dobândită în comunitate
- Infecții complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi / Infecții complicate la nivelul pielii și structurilor moi
În infecții complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi / Infecții complicate la nivelul pielii și structurilor moi, Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.
- Pielonefrită acută și infecții complicate la nivelul tractului urinar (vezi pct. 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

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml 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 adecvată, cu administrare orală, conform recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru comprimatele filmate și după cum se consideră adecvat pentru fiecare pacient în parte. Datorită bioechivalenței dintre formele cu administrarea parenterală și orală, se pot utiliza aceleași doze.

Doze

Pentru Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă, pot fi făcute următoarele recomandări privind doza:

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

Indicație	Schema de tratament pentru administrare zilnică (în funcție de severitate)	Durata totală a tratamentului ¹ (în funcție de severitate)
Pneumonie dobândită în comunitate	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7–14 zile
Pielonefrită acută	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 complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi / Infecții complicate la nivelul pielii și structurilor moi	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7–14 zile
Antrax respirator	500 mg o dată pe zi	8 săptămâni

¹ 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)

	Schema de tratament		
	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 (inclusiv hemodializă și DPCA) ¹	<i>apoi:</i> 125 mg/48 ore	<i>apoi:</i> 125 mg/24 ore	<i>apoi:</i> 125 mg/24 ore

1 Nu sunt necesare doze suplimentare după ședința de 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 „Tendință și ruptură de tendon” și „Prelungirea intervalului QT”).

Copii și adolescenți

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă este contraindicat la copii și adolescenți în perioada de creștere (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml 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 Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă în ambalaje a 250 mg sau de cel puțin 60 de minute pentru Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă în ambalaje a 500 mg (vezi pct. 4.4).

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

4.3 Contraindicații

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat:

- la pacienți cu hipersensibilitate 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 adolescenți în perioada de creștere;
- în timpul sarcinii;
- la femei care alăptează.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea de 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 Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi și pct. 4.3).

Disecție și anevrisme de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace

Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de anevrism și disecție de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de

fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și 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)..

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 ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la pacienții diagnosticați cu 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 Turner, boală Behcet, 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.

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

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

S. aureus rezistent la metilicină este foarte probabil să prezinte rezistență asociată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină. Prin urmare, levofloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor cu SARM diagnosticate sau suspectate, cu excepția cazului în care rezultatele testelor de laborator au confirmat sensibilitatea microorganismului la levofloxacină (iar medicamentele antibacteriene recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul infecțiilor cu SARM sunt considerate inadecvate).

Rezistența la fluorochinolone a *E. coli* – 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 administrării perfuziei

Trebuie respectată durata recomandată de administrare a perfuziei de cel puțin 30 de minute pentru Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă 250 mg sau de cel puțin 60 de minute pentru Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă 500 mg. Pentru ofloxacină este cunoscut faptul că în timpul perfuziei pot să apară 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 levofloxacinei (izomerul *l*- al ofloxacinei).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 7,7 mmol (177 mg) într-o doză de 50 ml și 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 și în cazurile în care este necesară o restricție de hidratare.

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 tumefiere, însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu levofloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

Mioclonie

Au fost raportate cazuri de mioclonie la pacienții cărora li se administrează levofloxacină (vezi pct. 4.8). Riscul de mioclonie este crescut la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală dacă doza de levofloxacină nu este ajustată conform clearance-ului creatininei.

Tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt imediat la prima apariție a miocloniei și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

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 tratați concomitent 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 monitorizată posibila apariție a hemolizei.

Pacienți cu insuficiență renală

Doza de levofloxacină 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

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 (NET, cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindrom Stevens Johnson (SJS) și reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), cu risc vital sau letal (vezi pct. 4.8). La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea levofloxacină 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 levofloxacină, tratamentul cu levofloxacină nu trebuie reluat la acest pacient în orice moment.

Modificări ale glicemiei

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

Prevenirea fotosensibilizării

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

Pacienți tratați cu antagoniști ai vitaminei K

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 concomitent 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 levofloxacină și trebuie instituite măsuri adecvate. Se recomandă precauție în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la pacienți psihotici sau la pacienți cu antecedente de afecțiuni psihice.

Prelungire a 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, hipomagnezie)
- 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, 4.5, 4.8 și 4.9).

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorial-motorie care determină parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune. Pacienții tratați cu levofloxacină trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni apariția unei afecțiuni potențial ireversibile. (vezi pct. 4.8)

Tulburări hepatobiliare

La administrarea levofloxacină, au fost raportate cazuri de necroză hepatică, mergând până la insuficiență hepatică letală, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe, de exemplu sepsis (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să 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 levofloxacină, în special dacă este prelungită, poate determina proliferarea microorganismelor rezistente. În cazul apariției suprainfecției în timpul tratamentului, trebuie aplicate măsurile adecvate.

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.

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

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

Afecțiuni ale sângelui

În timpul tratamentului cu levofloxacină poate apărea insuficiență medulară, inclusiv leucopenie, neutropenie, pancitopenie, anemie hemolitică, trombocitopenie, anemie aplastică sau agranulocitoză (vezi pct. 4.8). Dacă se suspectează oricare dintre aceste afecțiuni ale sângelui,

hemoleucograma trebuie monitorizată. În cazul unor rezultate anormale, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu levofloxacină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă

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 concomitent cu teofilină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau alte medicamente care scad pragul convulsivant.

Concentrațiile plasmatice ale levofloxacinei au fost cu aproximativ 13% mai mari în cazul administrării concomitente cu fenbufen, comparativ cu cele după administrarea în monoterapie.

Probenecid și cimetidină

Probenecidul și cimetidina au avut un efect semnificativ statistic asupra eliminării levofloxacinei.

Clearance-ul renal al levofloxacinei a fost redus de către cimetidină (24%) și probenecid (34%). Această reducere este determinată de faptul că ambele medicamente sunt capabile să blocheze secreția renală a levofloxacinei. 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 levofloxacina este administrată concomitent cu medicamente care afectează secreția renală, cum sunt probenecidul și cimetidina, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Alte informații semnificative

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

Efectul Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă asupra altor medicamente

Ciclosporină

Timul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei a crescut cu 33% atunci când a fost administrată concomitent cu levofloxacina.

Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții tratați cu levofloxacină concomitent 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 concomitent cu antagoniști ai vitaminei K, trebuie monitorizate testele de coagulare (vezi pct. 4.4).

Medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT

Levofloxacina, similar altor fluoroquinolone, 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 Prolungirea intervalului QT).

Alte informații semnificative

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea levofloxacinii la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, în absența datelor la om și din cauza faptului că datele 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, levofloxacina nu trebuie utilizată la gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă este contraindicat la femeile care alăptează. Există informații insuficiente cu privire la excreția levofloxacinii în laptele uman; cu toate acestea, alte fluorochinolone se excretă în laptele uman. În absența datelor la om și din cauza faptului că datele 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, levofloxacina nu trebuie utilizată 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 și de a folosi utilaje

Anumite reacții adverse (de exemplu: amețeli/vertij, somnolență, tulburări de vedere) pot afecta capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului și, 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	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
Infecții și infestări			Infecții fungice, inclusiv infecții cu Candida Rezistență a microorganismului patogen			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	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
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Eozinofilie	Trombocitopenie Neutropenie		Insuficiență medulară, inclusiv anemie aplastică, 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 (vezi pct. 4.4)		Hiperglicemie Comă hipoglicemică (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 suicidare sau tentativă de suicid (vezi pct. 4.4) Manie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	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
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 Mioclonie
Tulburări oculare *				Tulburări de vedere, cum este vederea încețoșată (vezi pct. 4.4)		Pierdere tranzitorie a vederii (vezi pct. 4.4)
Tulburări acustice și vestibulare *			Vertij	Tinitus		Pierdere a auzului Afectare a auzului

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	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
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 **		Flebită		Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee			Bronhospasm Pneumonită alergică
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Vărsături Greață	Dureri abdominale Dispepsie Flatulență Constipație			Diaree hemoragică, care în cazuri foarte rare poate să indice o enterocolită, inclusiv colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4) Pancreatită

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	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
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (ALAT/ASAT, fosfatază alcalină, GGT)	Creștere a bilirubinemie			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 Hiperpigmentarea pielii

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1 000)	Foarte Rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută care nu poate fi estimată din datele disponibile
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 Achile) (vezi pct. 4.3 și 4.4) Ruptură de ligament Ruptură musculară Artrită
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creștere a creatininemiei	Insuficiență renală acută (de exemplu din cauza nefritei interstițiale)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare *		Reacție la nivelul locului de perfuzare (durere, eritem)	Astenie	Febră		Durere (inclusiv dureri de spate, toracice și la nivelul extremităților)

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

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

* Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri, (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestizie și nevralgie, oboseală, simptome psihiatrice (incluzând tulburări ale somnului, anxietate, atacuri de panică, depresie și ideatie suicidară), afectarea memoriei și concentrării și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

** S-au raportat cazuri de disecție și anevrisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace /incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.4).

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

- crize de porfirie la pacienții cu porfirie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Conform studiilor 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 Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă 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, mioclonia, 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 L (-) al substanței active racemice, ofloxacină.

Mecanism de acțiune

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Gradul activității bactericide a levofloxacinii 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).

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

Valorile critice ale CMI recomandate de EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pentru levofloxacină, care separă germenii sensibili de cei moderat sensibili și pe aceștia din urmă de germenii 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> ^{2,3}	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> 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 fluorochinolone (CMI pentru ciprofloxacină 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
<u>Bacterii aerobe Gram-pozitiv</u>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-susceptible
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococci</i> , group C and G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>

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 methicillin-resistant #
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 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 în cazul utilizării unei scheme de tratament cu administrare zilnică a dozei de 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 dozei de 500 mg ca doză unică sau ca doze repetate, ceea ce indică o distribuție largă în țesuturile organismului.

Pătrunderea în țesuturile și lichidele organismului

S-a arătat că levofloxacină pătrunde în mucoasa bronșică, lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, țesutul pulmonar, piele (lichidul vezicular), țesutul prostatic și în urină. Cu toate acestea, levofloxacină pătrunde în mică măsură în lichidul cefalorahidian.

Metabolizare

Levofloxacină este metabolizată într-o proporție foarte mică, metaboliții fiind levofloxacină-demetilată și N-oxid-levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă sub 5% din doza administrată și sunt eliminați în urină. Levofloxacină este stabilă din punct de vedere stereochemic și nu prezintă 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 $175 \pm 29,2$ ml/min.

Nu există diferențe majore între farmacocinetica levofloxacinăi după administrarea intravenoasă și cea după administrarea orală, ceea ce sugerează că cele două căi de administrare, 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 levofloxacinăi este influențată de insuficiența renală. Odată cu diminuarea funcției renale, scad eliminarea renală și clearance-ul, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește, după cum se arată în tabelul de mai jos:

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20-49	50-80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [ore]	35	27	9

Subiecți vârstnici

Nu există diferențe semnificative ale farmacocineticii levofloxacinăi 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 fetoșilor a fost întârzierea maturizării, 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, schimburile de cromatide surori, sinteza neprogramată de ADN, de letalitate dominantă) nu au arătat niciun potențial genotoxic. Studiile efectuate la șoarece au arătat că levofloxacină are activitate fototoxică numai la doze foarte mari. Levofloxacină nu a demonstrat potențial genotoxic într-un test de fotomutagenitate și a redus dezvoltarea tumorală într-un test de fotocarcinogenitate.

Similar celorlalte fluorochinolone, levofloxacină a avut efecte asupra cartilajelor (formare de vezicule și cavitație) la șobolan și câine. Aceste rezultate au fost mai evidente la animalele tinere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu 1 M (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric concentrat 5 M (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Următoarele substanțe active sau soluții pentru reconstituire/diluare nu trebuie administrate concomitent cu acest medicament din cauza incompatibilității lor fizice:

- heparină sau
- soluții alcaline (de exemplu bicarbonat de sodiu).

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după deschidere

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscul contaminării microbiene, medicamentul trebuie utilizat 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 păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare, după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungi pentru perfuzie din poliolefină fără latex cu capacitatea de 100 ml (ce conțin 50 ml soluție sau 100 ml soluție), sigilate într-o folie protectoare.

Cutie cu 10 sau 50 pungi a câte 50 ml.

Cutie cu 10 sau 30 pungi a câte 100 ml.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este destinat unei singure utilizări.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizat numai dacă soluția este limpede, de culoare galben-verzuie, practic fără particule.

Preparare pentru administrare intravenoasă

- Se ține punga din plastic cu tuburile de conectare în partea superioară
- Se răsucesc capatul de protecție al portului de conectare
- Se introduce pin-ul de perforare al setului de perfuzare în portul de conectare cu o mișcare de răsucire
- Se suspendă punga de suport.

În cursul perfuziei nu este necesară protejarea de lumină.

Similar tuturor medicamentelor, orice medicament neutilizat trebuie eliminat corespunzător și conform cu reglementările ecologice locale.

Compatibilitate cu alte soluții perfuzabile:

Levofloxacină Infomed 5 mg/ml soluție perfuzabilă este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile:

- Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- Glucoză 50 mg/ml (5%);
- Glucoză 25 mg/ml (2,5%) în soluție Ringer;

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Infomed Fluids SRL
B-dul Theodor Pallady 50, sector 3
032266 București, România
Tel: +40 21 345 02 22
Fax: +40 21 345 3185
E-mail: office@infomedfluids.ro

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13706/2021/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - August 2016

Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025