

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CENOMAR 5 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare 100 ml soluție perfuzabilă conțin levofloxacină 500 mg (sub formă de levofloxacină hemihidrat).

Excipienți: fiecare ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 0,15 mmol (3,5 mg) (sub formă de clorură).

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 limpede, de culoare galben-verzuie fără particule.

pH-ul soluției perfuzabile este aproximativ 4,8.

Osmolaritatea soluției perfuzabile este aproximativ 300 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

La adulții pentru care se consideră adecvat tratamentul intravenos, CENOMAR soluție perfuzabilă este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții determinate de microorganisme sensibile la levofloxacină (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie comunitară (atunci când se consideră inadecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt utilizate de obicei pentru tratamentul inițial al acestei infecții);
- Pielonefrită acută și infecții complicate ale tractului urinar, (vezi pct. 4.4);
- Prostatită bacteriană cronică;

- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, complicate.

În infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi complicate, CENOMAR 5mg/ml soluție perfuzabilă se folosește numai atunci când utilizarea altor agenți antibacterieni, care sunt recomandați în mod usual pentru tratarea acestor infecții, este considerată inadecvată.

Înainte de prescrierea de CENOMAR trebuie luate în considerare ghidurile naționale și/sau locale cu privire la utilizarea corespunzătoare a fluorochinolonei.

4.2 Doze și mod de administrare

CENOMAR 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. În general, este posibil să se treacă, după câteva zile, de la terapia intravenoasă inițială la terapia orală (comprimate de levofloxacină de 250 sau 500 mg), în funcție de starea pacientului. Datorită bioechivalenței dintre formele orală și parenterală, se pot utiliza aceleași doze.

Durata tratamentului

Durata tratamentului variază în funcție de evoluția bolii. Similar oricărei alte terapii antibiotice, în general, administrarea levofloxacinii (soluție perfuzabilă sau comprimate) trebuie continuată cel puțin 48-72 ore după ce pacientul a devenit afebril sau după ce eradicarea microorganismului bacterian a fost obținută.

Mod de administrare

CENOMAR 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 30 minute pentru 250 mg sau 60 minute pentru 500 mg CENOMAR (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni pas cu pas vezi pct. 6.6.

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

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

Indicație	Schemă terapeutică zilnică (în funcție de severitate)	Durata tratamentului
Pneumonie comunitară	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7 – 14 zile
Infecții complicate ale tractului urinar, incluzând pielonefrite	250 mg ¹ o dată pe zi	7 – 10 zile
Prostatită bacteriană cronică	500 mg o dată pe zi	28 de zile
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi	500 mg de două ori pe zi	7 – 14 zile

¹ Se va lua în considerare creșterea dozei în cazul infecțiilor severe.

Dozaj la grupe speciale de pacienți

Doze la 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: 250 mg</i>	<i>prima doză: 500 mg</i>	<i>prima doză: 500 mg</i>
50 - 20 ml/min	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 250 mg/24 ore</i>	<i>apoi : 250 mg/12 ore</i>
19-10 ml/min	<i>apoi: 125 mg/48 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/12 ore</i>
< 10 ml/min (incluzând hemodializa și DPAC) ¹	<i>apoi: 125 mg/48 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>	<i>apoi: 125 mg/24 ore</i>

¹Nu sunt necesare doze suplimentare după hemodializă sau dializă peritoneală ambulatorie continua (DPAC).

Dozaj la pacienți cu 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.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici, cu excepția celor impuse de starea funcției renale (vezi pct. 4.4 – Tulburări cardiace”).

Copii și adolescenți

CENOMAR este contraindicat la copiii și adolescenți în perioada de creștere (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la levofloxacină sau altă chinolonă și la oricare dintre excipienți;
- la pacienți cu epilepsie;
- la pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor legate de administrarea de fluorochinolone;
- la copii sau adolescenți în perioada de creștere (până la vârsta de 18 ani);
- în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6);
- la femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie evitată utilizarea levofloxacină la pacienții care au avut în trecut reacții adverse grave la administrarea de produse care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul

acestor pacienți cu levofloxacină trebuie inițiat numai în absența opțiunilor alternative de tratament și după o evaluare atentă a raportului risc / beneficiu (vezi pct. 4.3).

În cele mai severe cazuri de pneumonie pneumococică, este posibil ca CENOMAR să nu fie terapia optimă.

Infecțiile nozocomiale cu *P. aeruginosa* pot necesita asocieri terapeutice.

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)

Este foarte probabil ca bacteriile *S. aureus* rezistente la meticilină să aibă rezistență încrucișată la fluorochinolone, inclusiv la levofloxacină. Ca urmare, levofloxacină nu este recomandată în tratamentul infecțiilor determinate de *S. aureus* rezistenți la meticilină cunoscute sau suspectate, cu excepția cazurilor când sensibilitatea organismului la levofloxacină a fost confirmată de rezultatele de laborator (vezi pct. 5.1).

Durata perfuziei

Trebuie respectată durata recomandată a perfuziei cu CENOMAR de cel puțin 30 minute pentru 250 mg sau 60 minute pentru 500 mg. Se cunoaște din cazul ofloxacinei că, în timpul perfuziei, pot apărea tahicardia și o scădere temporară a tensiunii arteriale. În cazuri rare, ca o consecință a scăderii profunde a tensiunii arteriale, se poate instala colapsul circulator. Dacă se produce o scădere semnificativă a tensiunii arteriale în timpul perfuziei cu levofloxacină, (izomerul *l*-al ofloxacinei) perfuzia trebuie întreruptă imediat.

Tendinite și rupturi ale tendoanelor

Tendinita poate apărea rar. Tendonul lui Achile este cel mai frecvent implicat și se poate ajunge la ruptura lui. La pacienții cărora li se administrează doze zilnice de 1000 mg levofloxacină, tendinita și ruptur[de tendon (în special Tendonul lui Achile, dar fără a se limita la acesta), uneori bilaterale, pot apărea chiar mai devreme de 48 de ore de la începerea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone și au fost raportate ca apărând chiar la câteva luni după întreruperea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură a tendonului este crescut la vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organe parenchimotoase și la cei tratați concomitant cu corticosteroizi. De aceea, administrarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a acestor pacienți, dacă li se prescrie CENOMAR. Toți pacienții trebuie să fie consultați de medicul lor dacă prezintă simptome de tendinită. La primul semn de tendinită (de exemplu, umflături dureroase, inflamații), tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Membrul sau membrele afectate trebuie tratate corespunzător (de exemplu prin imobilizare). Dacă apar semne de tendinopatie nu trebuie utilizați corticosteroizi.

Infecții asociate cu Clostridium difficile

Diareea apărută în cursul sau după tratamentul cu CENOMAR, în special dacă este severă, persistentă și/sau sanguinolentă, poate prezenta simptomele infecției asociate cu *Clostridium difficile* care, în forma sa cea mai severă este reprezentată de colita pseudomembranoasă. Dacă se suspectează colita pseudomembranoasă, tratamentul cu CENOMAR trebuie întrerupt imediat și pacienții trebuie tratați fără întârziere prin măsuri de susținere a funcțiilor vitale însoțite sau nu

de terapie specifică (de exemplu, vancomicină pe cale orală). Medicamentele care inhibă peristaltismul intestinal sunt contraindicate în această situație clinică.

Pacienți cu predispoziție la convulsii

Levofloxacina este contraindicată la pacienții cu antecedente de epilepsie și, similar altor chinolone, trebuie administrată cu mare precauție la pacienții predispuși la convulsii, cum sunt pacienții cu leziuni preexistente ale sistemului nervos central, cei cărora li se administrează tratament concomitent cu fenbufen și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene similare sau cu medicamente care scad pragul convulsivant, cum este teofilina (vezi pct. 4.5). În caz de crize convulsive, tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt.

Pacienți cu deficit de G-6-fosfat dehidrogenază

Pacienții cu deficit latent sau manifest de glucozo-6-fosfat dehidrogenază pot fi predispuși la reacții hemolitice în cazul tratamentului cu medicamente antibacteriene chinolonice și, ca urmare, levofloxacina trebuie utilizată cu precauție.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Reacții de hipersensibilitate

Levofloxacina poate produce reacții de hipersensibilitate grave, potențial letale (de exemplu, angioedem până la șoc anafilactic), ocazional chiar după administrarea primei doze (vezi pct. 4.8). Dacă acestea apar, pacienții trebuie să întrerupă tratamentul imediat și să se adreseze medicului curant sau medicului din departamentul de urgență, care va iniția măsurile de urgență adecvate.

Hipoglicemie

Similar tuturor chinolonei, a fost raportată hipoglicemie, de obicei la pacienții cu diabet zaharat cărora li se administrează concomitent un antidiabetic oral (de exemplu, glibenclamidă) sau insulină. La acești pacienți cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.8).

Prevenirea fotosensibilizării

Deși fotosensibilizarea este foarte rară în cazul levofloxacinei, se recomandă ca pacienții să nu se expună inutil la lumină solară puternică sau raze UV artificiale (de exemplu, lampă cu ultraviolete, solar), pentru a preveni fotosensibilizarea.

Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Datorită unor posibile creșteri ale valorilor testelor de coagulare (timp de protrombină/INR) și/sau apariției hemoragiei la pacienții tratați cu levofloxacină în asocieră cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarina), testele de coagulare trebuie monitorizate când aceste medicamente sunt administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Reacții psihotice

Reacții psihotice au fost raportate la pacienții cărora li se administrează chinolone, inclusiv levofloxacină. În cazuri foarte rare, acestea au progresat până la idei suicidare și comportament de auto-vătămare, uneori numai după o doză unică de levofloxacină (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul prezintă astfel de reacții, administrarea levofloxacină trebuie întreruptă și instituite măsuri adecvate. Se recomandă precauție în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la pacienți psihotici sau cu antecedente de afecțiuni psihice.

Tulburări cardiace

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

- sindrom de interval QT prelungit congenital;
- utilizarea concomitentă de medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT (de exemplu, antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide);
- dezechilibre electrolitice necorectate (de exemplu, hipokaliemie, hipomagneziemie);
- vârstnici;
- afecțiuni cardiace (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, antipsihotice).

(Vezi pct. 4.2 *Vârstnici*, pct. 4.5, pct. 4.8, pct. 4.9).

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu fluorochinolone, inclusiv levofloxacină, a fost raportată cazuri de polineuropatie senzorială sau motorie care au ca rezultat parestezii, hiperestezia, disestezia sau slăbiciune. Administrarea de levofloxacină trebuie întreruptă, dacă pacientul prezintă simptome de neuropatie, pentru a preveni dezvoltarea unei afecțiuni ireversibile. Pacienții tratați cu levofloxacină trebuie să fie sfătuiți să informeze medicul înainte de a continua tratamentul, dacă observă apariția simptomelor de neuropatie, cum ar fi durere, arsură, furnicătură, amorțeală sau slăbiciune, pentru a împiedica dezvoltarea unei stări potențial ireversibile (vezi pct. 4.8).

Opiacee

La pacienții tratați cu levofloxacină, determinarea opiaceelor în urină poate da rezultate fals- pozitive. Poate fi necesar să se confirme rezultatul pozitiv pentru opiacee prin metode mai specifice.

Tulburări hepatobiliare

În cazul levofloxacină, au fost raportate cazuri de necroză hepatică mergând până la insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe, de exemplu, sepsis (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului dacă apar semne și simptome de afectare hepatică, cum sunt anorexia, icterul, urina hipercromă, pruritul sau sensibilitatea abdominală.

Risc crescut de anevrism aortic și disecție

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

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale cunoscute de boală anevrismală sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic

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

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

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

În cazul pacienților care au primit chinolone și fluoroquinolone au fost raportate cazuri rare de reacții adverse grave (cu durata de luni sau ani), reacții adverse grave și potential ireversibile, care au afectat diferite și uneori mai multe sisteme ale corpului (musculo-scheletic, nervos, psihiatric și simțurile), indiferent de vârsta pacienților și de factorii de risc preexistenți. Levofloxacină trebuie întreruptă imediat la primele semne sau simptome ale oricăror reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să ia legătura imediat cu medicul curant, pentru recomandări.

Precauții privind excipienții

Acest medicament conține sodiu 7,7 mmol (177,1 mg) la 50 ml soluție și 15,4 mmol (354,2 mg) la 100 ml soluție. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu sau în cazurile în care se impune restricție la lichide.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra CENOMAR

Teofilină, fenbufen sau antiinflamatoare nesteroidiene similare

Într-un studiu clinic, nu s-au evidențiat niciun fel de interacțiuni farmacocinetice între levofloxacină și teofilină. Cu toate acestea, poate apărea o scădere marcată a pragului convulsivant când chinolonele sunt administrate concomitent cu teofilină, antiinflamatoare nesteroidiene sau alte medicamente care scad pragul convulsivant.

Concentrațiile de levofloxacină au fost cu aproximativ 13% mai mari în prezența fenbufenului, comparativ cu administrarea ca 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 cimetidină (24%) și probenecid (34%). Aceasta se datorează faptului că ambele medicamente sunt capabile să blocheze secreția tubulară renală a levofloxacinei. Cu toate acestea, la dozele testate în studiu, este puțin probabil ca diferențele farmacocinetice semnificative statistic să fie relevante din punct de vedere clinic. Este necesară o atenție deosebită când levofloxacină este administrată concomitent cu medicamente care afectează secreția tubulară renală, cum sunt probenecidul și cimetidina, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Alte informații importante

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

Efectul CENOMAR 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

Au fost raportate creșteri ale valorilor testelor de coagulare (timp de protrombină/INR) și/sau apariția hemoragiilor, care pot fi severe, la pacienții cărora li se administrează levofloxacină în asociere cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină). Prin urmare, testele de coagulare trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează antagoniști ai vitaminei K (vezi pct. 4.4).

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Levofloxacina, similar altor fluorochinolone trebuie, de asemenea, utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT (de exemplu, antiaritmicele din clasele IA și III, antidepresivele triciclice, macrolidele, antipsihotice) (vezi pct. 4.4 – Tulburări cardiace”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au ridicat probleme specifice. Cu toate acestea, în absența datelor la om și datorită riscului demonstrat experimental de leziuni produse de fluorochinolone la nivelul cartilajelor care suportă greutatea corpului la organismul aflat în perioada de creștere, CENOMAR nu trebuie utilizat la gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

În absența datelor la om și datorită riscului demonstrat experimental de leziuni produse de fluorochinolone la nivelul cartilajelor care suportă greutatea corpului la organismul aflat în perioada de creștere, CENOMAR nu trebuie utilizat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3 și 5.3).

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

Levofloxacina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Unele reacții adverse ale levofloxacinei, cum ar fi amețeli/vertij, somnolență și tulburări de vedere, pot afecta capacitatea de concentrare și reacție și, prin urmare, pot constitui un risc în situațiile în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu, la conducerea vehiculelor și la folosirea utilajelor).

4.8 Reacții adverse

Informațiile prezentate mai jos se bazează pe datele furnizate din studiile clinice efectuate la peste 5000 pacienți și pe o vastă experiență după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

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 ($< 1/10000$),

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.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: infecții fungice (și proliferarea altor microorganisme rezistente).

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: leucopenie, eozinofilie.

Rare: trombocitopenie, neutropenie.

Foarte rare: agranulocitoză.

Cu frecvență necunoscută: pancitopenie, anemie hemolitică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: șoc anafilactic (vezi pct. 4.4).

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

Cu frecvență necunoscută: hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie.

Foarte rare: hipoglicemie, în special la pacienți cu diabet zaharat (vezi pct. 4.4).

Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente: nervozitate, insomnie.

Rare: tulburări psihotice, depresie, stare confuzională, agitație, anxietate.

Foarte rare: reacții psihotice cu comportament de auto-vătămare, incluzând ideeație sau acțiuni suicidare (vezi pct. 4.4), halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos*

Mai puțin frecvente: amețeli, cefalee, somnolență.

Rare: convulsii, tremor, paretezii.

Foarte rare: neuropatie periferică senzitivă sau senzitivo-motorie, disgeuzie, inclusiv ageuzie, parosmie, inclusiv anosmie.

Tulburări oculare*

Foarte rare: tulburări de vedere.

Tulburări acustice și vestibulare*

Mai puțin frecvente: vertij.

Foarte rare: tulburări de auz.

Cu frecvență necunoscută: tinitus.

Tulburări cardiace

Rare: tahicardie.

Cu frecvență necunoscută: Aritmie ventriculară și torsada vârfurilor (raportată predominant la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea QT, QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și pct. 4.9).

Tulburări vasculare

Frecvente: flebită.

Rare: hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: bronhospasm, dispnee.

Foarte rare: pneumonită alergică.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: diaree, greață.

Mai puțin frecvente: vărsături, durere abdominală, dispepsie, flatulență, constipație.

Rare: diaree – hemoragică, care în cazuri foarte rare poate să indice o enterocolită, inclusiv colită pseudomembranoasă.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (ALT/AST, fosfatază alcalină, GGT).

Mai puțin frecvente: creștere a bilirubinemiei.

Foarte rare: hepatită.

Cu frecvență necunoscută: au fost raportate icter și leziuni hepatice severe, inclusiv cazuri de insuficiență hepatică acută, la pacienții cărora li se administrează levofloxacină, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii, prurit.

Rare: urticarie.

Foarte rare: angioedem, reacție de fotosensibilizare.

Cu frecvență necunoscută: necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, hiperhidroză, reacții cutaneo-mucoase care pot, uneori, apărea chiar după prima doză.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Rare: afecțiuni ale tendoanelor (vezi pct. 4.4), inclusiv tendinită (de exemplu, la nivelul tendonului lui Achile), artralgie, mialgie.

Foarte rare: ruptura tendonului (vezi pct. 4.4). Această reacție adversă poate apărea în interval de 48 de ore de la începerea tratamentului și poate fi bilaterală, slăbiciune musculară, care poate avea o importanță specială la pacienții cu miastenia gravis (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: rabdomioliză.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: creatininemie crescută.

Foarte rare: insuficiență renală acută (de exemplu, datorată nefritei interstițiale).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente: reacție la nivelul locului perfuziei.

Mai puțin frecvente: astenie.

Foarte rare: febră.

Cu frecvență necunoscută: durere (incluzând durere lombară, durere la nivelul toracelui și extremităților).

*Foarte rare cazuri de reacții adverse grave prelungite (până la luni sau ani), invalidante și potențial ireversibile, care afectează diferite, uneori mai multe clase de sisteme și organe și simțuri (inclusive reacții cum sunt tendinită, ruptură de tendon, artralgie, dureri la nivelul extremităților, tulburări de mers, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, tulburări de memorie, tulburări de somn și afectarea auzului, văzului, gustului și mirosului) au fost raportate în asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri independent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

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

- simptome extrapiramidale și alte tulburări de coordonare musculară
- vasculite de hipersensibilitate
- 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Conform studiilor de toxicitate efectuate la animale sau studiilor clinice de farmacologie efectuate cu doze peste cele terapeutice, cele mai importante semne care sunt de așteptat după supradozajul acut cu levofloxacină sunt cele de la nivelul sistemului nervos central, cum sunt confuzie, amețeli, afectarea stării de conștiință și crize convulsive, prelungirea intervalului QT. În caz de supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic. Trebuie efectuată monitorizarea ECG, datorită posibilității de prelungire a intervalului QT. Hemodializa, inclusiv dializa peritoneală și CAPD, nu sunt eficiente pentru eliminarea levofloxacinei din organism. Nu există antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: chinolone antibacteriene, fluorochinolone, codul ATC: J01MA12.

Levofloxacina este un antibacterian de sinteză din clasa fluorochinolonei și este enantiomerul (-S) al substanței racemice, ofloxacina.

Mecanism de acțiune

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

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

Mecanism de rezistență

Principalul mecanism de rezistență este datorat unei mutații gyr-A. In vitro, există 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 pentru levofloxacină, care separă microorganismele sensibile de cele intermediar sensibile și pe cele intermediar sensibile de cele rezistente, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru testarea CMI (mg/l).

Valori critice clinice ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină (2009-04-07):

Germen patogen	Sensibil	Rezistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤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> <i>M.catarrhalis</i> ²	≤1 mg/l	>1 mg/l
Valori critice care nu depind de specie ³	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ Valoarea critică S/I a fost crescută de la 1,0 la 2,0 pentru a evita fragmentarea distribuției CMI corespunzătoare tulpinilor sălbatice. Valorile critice se referă la terapia cu doze mari.

² Tulpinile cu valori ale CMI peste valoarea critică S/I sunt foarte rare sau nu au fost încă raportate. Testele pentru identificare și sensibilitate antimicrobiană pe orice astfel de izolate trebuie repetate și, dacă rezultatul se confirmă, izolatul trebuie trimis unui laborator de referință.

³ Valorile critice care nu depind de specie au fost determinate, în principal, pe baza datelor de farmacocinetică/farmacodinamie și sunt independente de distribuția valorilor CMI pentru specii specifice. Ele sunt utilizate numai în cazul speciilor cărora nu li s-a definit o valoare critică cu specificitate de specie și nu sunt utilizate pentru speciile în cazul cărora nu se recomandă testarea sensibilității sau despre care nu există dovezi suficiente că aceea specie în cauză este o țintă bună (*Enterococcus*, *Neisseria*, anaerobi Gram negativ)

Spectru antibacterian

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

MICROORGANISME SENSIBILE FRECVENT

Aerobi Gram-pozitiv

*Staphylococcus aureus** sensibil la meticilină

Staphylococcus saprophyticus

Streptococi, grup C și G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus pyogenes *

Aerobi Gram-negativ

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae *

Haemophilus para-influenzae *

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae *

Moraxella catarrhalis *

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Anaerobi

Clostridium perfringens

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

Aerobi Gram-pozitiv

*Enterococcus faecalis**

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină

Staphylococcus haemolyticus rezistent la meticilină

Staphylococcus coagulase spp

Aerobi Gram-negativ

Acinetobacter baumannii *

Citrobacter freundii *

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

Enterobacter cloacae *

Escherichia coli *

Morganella morganii *

*Proteus mirabilis**

Providencia stuartii

*Pseudomonas aeruginosa**

*Serratia marcescens**

Anaerobi

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovatus[§]

Bacteroides thetaiotamicron[§]

Bacteroides vulgatus[§]

* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru izolate sensibile în cadrul indicațiilor clinice aprobate.

§ Sensibilitate intermediară naturală

+ Mai mult de 50% din rezistență

MICROORGANISME REZISTENTE INHERENT

Aerobi Gram-pozitivi

Enterococcus faecium

Aerobi Gram-negativ

Burkholderia cepacia

Anaerobi

Bacteroides

Clostridium difficile

Alte informații

Infecțiile nozocomiale determinate de *P. aeruginosa* pot necesita terapie asociată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Levofloxacină administrată oral este absorbită rapid și aproape complet, atingând concentrații plasmatice maxime în decurs de 1 oră. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100%. Alimentele influențează în mică măsură absorbția levofloxacinăi.

Distribuție

Levofloxacină se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 30 - 40 %. Acumularea după administrarea repetată a unei doze zilnice unice de 500 mg levofloxacină a fost neglijabilă. Există o acumulare modestă, dar predictibilă de levofloxacină, la administrarea de doze de 500 mg de două ori pe zi. Concentrațiile la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile.

Pătrunderea în țesuturile și fluidele organismului

Pătrunderea în mucoasa bronșică și lichidul epitelial alveolar (ELF)

Concentrațiile maxime de levofloxacină în mucoasa bronșică și lichidul epitelial alveolar după administrarea orală a 500 mg au fost de 8,3 μg/g, respectiv 10,8 μg/ml. Aceste concentrații s-au obținut după aproximativ o oră de la administrare.

Pătrunderea în țesutul pulmonar

Concentrațiile maxime de levofloxacină în țesutul pulmonar după administrarea a 500 mg au fost de aproximativ 11,3 μg/g și au fost atinse între 4 și 6 ore după administrare. Concentrațiile din plămâni le-au depășit, în mod constant, pe cele plasmatice.

Pătrunderea în lichidul vezicular

Concentrațiile maxime de levofloxacină în lichidul vezicular de aproximativ 4,0 și 6,7 μg/ml au fost atinse la 2-4 ore după administrarea timp de 3 zile a unei doze de 500 mg o dată pe zi, respectiv de două ori pe zi.

Pătrunderea în lichidul cefalorahidian

Levofloxacină pătrunde în mică măsură în lichidul cefalorahidian.

Pătrunderea în țesutul prostatic

După administrarea orală a 500 mg levofloxacină în doză zilnică unică timp de 3 zile, concentrațiile medii în țesutul prostatic au fost de 8,7 μg/g, 8,2 μg/g, respectiv 2,0 μg/g după 2 ore, 6 ore și 24 ore; raportul mediu între concentrația prostatică și concentrația plasmatică a fost de 1,84.

Concentrația în urină

Concentrațiile urinare medii după 8-12 ore de la administrarea orală a unei doze unice de 150 mg, 300 mg sau 500 mg levofloxacină au fost de 44 mg/l, 91 mg/l, respectiv 200 mg/l.

Metabolizare

Levofloxacină este metabolizată într-o proporție foarte mică, metaboliții fiind dimetillevofloxacină și N-oxid levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă < 5% din doza excretată 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). Nu există diferențe majore de farmacocinetică a levofloxacină între administrarea intravenoasă și cea orală, ceea ce sugerează că administrarea orală și cea intravenoasă sunt interschimbabile.

Liniaritate

Levofloxacină respectă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de la 50 până la 600 mg.

Subiecți cu insuficiență renală

Farmacocinetica levofloxacină 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:

Cl _{cr} [ml/min]	< 20	20 - 40	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 levofloxacină 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 levofloxacină. Nu există dovezi conform cărora aceste diferențe legate de sex sunt relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doză unică

Valorile mediane ale dozei letale (DL₅₀) obținute la șoareci și șobolani după administrarea intravenoasă de levofloxacină s-au situat între 250-400 mg/kg; la câini, DL₅₀ a fost de aproximativ 200 mg/kg, unul din două animale cărora li s-a administrat această doză decedând.

Toxicitate după doze repetate

S-au efectuat studii cu durata de o lună în condiții de administrare intravenoasă la șobolan (20, 60, 180 mg/kg și zi) și maimuță (10, 25, 63 mg/kg și zi) și s-a efectuat, de asemenea, un studiu cu durata de trei luni la șobolan (10, 30, 90 mg/kg și zi).

Dozele la care nu se observă nicio reacție adversă (NOEL) s-au dovedit a fi 20, respectiv 30 mg/kg și zi în studiile efectuate la șobolan cu durata de o lună, respectiv trei luni. În ambele studii, au fost observate depozite cristaline în urină la doze de 20 mg/kg și zi și peste. Dozele mari (180 mg/kg și zi timp de o lună sau 30 mg/kg și zi și peste timp de 3 luni) au dus la scăderea ușoară a consumului de alimente și încetinirea creșterii în greutate. Examenul hematologic a demonstrat scăderea numărului de eritrocite și creșterea numărului de leucocite și reticulocite la sfârșitul studiului cu durata de o lună, dar nu și în cel cu durata de 3 luni.

În studiul efectuat la maimuță, s-a determinat că valoarea NOEL este de 63 mg/kg și zi cu o reducere minoră a consumului de alimente și apă la această doză.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Levofloxacină nu a determinat nicio afectare a fertilității sau performanței funcției de reproducere la șobolani, la doze administrate oral de până la 360 mg/kg și zi sau intravenos de până la 100 mg/kg și zi.

Levofloxacină nu a fost teratogenă la șobolani în doze administrate oral de până la 810 mg/kg și zi sau doze administrate intravenos de până la 160 mg/kg și zi. Nu au fost observate efecte teratogene la iepuri la doze orale de până la 50 mg/kg și zi sau intravenoase de până la 25 mg/kg și zi. Levofloxacină nu a avut niciun efect asupra fertilității și singurul său efect asupra fătului a fost întârzierea maturării, ca rezultat al toxicității materne.

Genotoxicitate

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 (CHL), la doze de 100 μg/ml sau mai mari, în absența activării metabolice. Testele in vivo (testele pe micronuclei, schimburilor de cromatidele surori, sintezei neprogramate de ADN, de letalitate dominantă) nu au demonstrat niciun potențial genotoxic.

Potențial fototoxic

Studiile efectuate la șoarece, atât după administrarea intravenoasă, cât și după cea orală, au 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.

Potențial carcinogen

Nu a fost observat niciun potențial carcinogen, într-un studiu cu durata de doi ani la șobolan, cu administrare în dietă (0, 10, 30 și 100 mg/kg și zi).

Toxicitate articulară

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

6.2 Incompatibilități

CENOMAR 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

Perioada de valabilitate în ambalaj comercial: 3ani
Perioada de valabilitate după îndepărtarea ambalajului secundar: 24 ore (în condiții de iluminat artificial).
Perioada de valabilitate după diluarea suplimentară cu soluții compatibile: Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 8 ore la temperatura de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă nu se specifică că modul de deschidere/diluare nu permite contaminarea microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în uz reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra punga în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă din poliolefină de joasă densitate de 100 ml conținând 100 ml de soluție perfuzabilă.
Pungile sunt disponibile în cutii cu 1, 5 sau 20 pungi.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea pentru administrare:

1. Inspectați punga înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată doar dacă soluția este limpede, de culoare verde-gălbuie, fără a prezenta particule.
2. Îndepărtați folia protectoare
3. Introduceți un set de perfuzie cu un ac cu lumen dublu.
4. Suspențați punga de suport.

Vezi cutia produsului pentru ilustrație.

În timpul perfuzării, nu este necesară protejarea de lumină.

Numai pentru o singură utilizare. Orice soluție neutilizată se aruncă.

Înainte de administrare, medicamentul trebuie inspectat vizual pentru observarea eventualelor particule sau modificări de culoare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, de culoare galben-verzuie, practic lipsite de particule.

CENOMAR soluție perfuzabilă trebuie utilizată imediat după perforarea dopului din cauciuc (în decurs de 3 ore), pentru a preveni orice contaminare bacteriană

Amestecarea cu alte soluții perfuzabile

CENOMAR este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile:

- soluție de clorură de sodiu 0,9%;
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție de glucoză-Ringer 25 mg/ml (2,5%);

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10929/2018/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Ianuarie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020