

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TALERIN

500 mg/100ml

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TALERIN, Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση 500mg/100ml.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ (ανά ml)

Κάθε 100 ml ασκού TALERIN περιέχουν λεβοφλοξασίνη ημιυδρική που αντιστοιχεί σε 500 mg (5mg/ml) λεβοφλοξασίνη.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Στους ενήλικες, στους οποίους η παρεντερική αγωγή θεωρείται κατάλληλη, το TALERIN διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση ενδείκνυται για την θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη λεβοφλοξασίνη:

- Πνευμονία της κοινότητας
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ανώτερου των ουροφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας.
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα TALERIN χορηγείται με **αργή** ενδοφλέβια έγχυση μία ή δύο φορές ημερησίως. Η δοσολογία εξαρτάται από τη σοβαρότητα και τον τύπο της λοίμωξης και την ευαισθησία του πιθανολογούμενου αιτιοπαθογόνου.

Συνήθως είναι δυνατή μετά από λίγες ημέρες η μετάταξη από την αρχική ενδοφλέβια στην από του στόματος χορήγηση, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενή. Βάσει της βιοϊσοδυναμίας της παρεντερικής και της από του στόματος μορφής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ίδια δοσολογία.

Διάρκεια της αγωγής:

Η διάρκεια της αγωγής ποικίλλει ανάλογα με την πορεία της λοίμωξης. Όπως ισχύει γενικά με όλα τα αντιβιοτικά, η χορήγηση του TALERIN (ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση ή δισκία) θα πρέπει να συνεχίζεται το λιγότερο για 48 έως 72 ώρες αφότου ο ασθενής είναι άπυρετος ή υπάρχουν ενδείξεις εκρίζωσης των βακτηριδίων.

Τρόπος χορήγησης:

Το ενέσιμο διάλυμα TALERIN χορηγείται με **αργή** ενδοφλέβια έγχυση μία ή δύο φορές ημερησίως. Ο χρόνος έγχυσης είναι το λιγότερο 60 λεπτά για 500mg/ενέσιμο διάλυμα (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Είναι δυνατή μετά από λίγες ημέρες η μετάταξη από την ενδοφλέβια στην από του στόματος χορήγηση, στην ίδια δοσολογία, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενή.

Για ασυμβατότητες βλέπε 6.2 και για συμβατότητα με άλλα διαλύματα έγχυσης βλ. 6.6

Το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα συνιστάται για το TALERIN:

Δοσολογία σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατίνης > 50 ml/min):

Ένδειξη:	Ημερήσιο δοσολογικό σχήμα (σύμφωνα με τη σοβαρότητα) :
Πνευμονία της κοινότητας	500 mg μία ή δύο φορές ημερησίως
Επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας.	250 mg ¹ εφάπαξ ημερησίως
Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα	500 mg εφάπαξ ημερησίως
Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών	500 mg δύο φορές ημερησίως

¹Σε σοβαρές λοιμώξεις πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αύξηση της δόσης.

Δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατίνης ≤ 50 ml/min):

	Δοσολογικό σχήμα		
	250 mg/24ωρο	500 mg/24ωρο	500 mg/12ωρο
Κάθαρση κρεατίνης:	1 ^η δόση: 250 mg	1 ^η δόση: 500 mg	1 ^η δόση: 500 mg
50-20 ml/min	Κατόπιν: 125mg/24ωρο	Κατόπιν: 250mg/24ωρο	Κατόπιν: 250mg/12ωρο
19-10 ml/min	Κατόπιν: 125mg/48ωρο	Κατόπιν: 125mg/24ωρο	Κατόπιν: 125mg/12ωρο
<10ml/min (συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης και CAPD) ²	Κατόπιν: 125mg/48 ωρο	Κατόπιν: 125mg/24 ωρο	Κατόπιν: 125mg/24 ωρο

²Δεν είναι απαραίτητη η συμπλήρωση της δόσης μετά από αιμοκάθαρση ή συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD).

Δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας καθώς η λεβοφλοξασίνη δεν μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους ασθενείς:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός από αυτή που επιβάλλεται λαμβάνοντας υπόψη τη νεφρική λειτουργία.

4.3 Αντενδείξεις

Το ενέσιμο διάλυμα TALERIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται:

- Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη λεβοφλοξασίνη, άλλες κινολόνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σε επιληπτικούς ασθενείς
- Σε ασθενείς με ιστορικό αλλοιώσεων των τενόντων, ιστορικό τενοντίτιδας ή ρήξη τενόντων που σχετίζονται με τη χορήγηση φθοριοκινολόνης
- Σε παιδιά ή εφήβους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης
- Κατά την διάρκεια της κύησης
- Σε θηλάζουσες μητέρες

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στις περισσότερες περιπτώσεις βαρύτατων περιστατικών πνευμονοκοκκικής πνευμονίας το TALERIN μπορεί να μην είναι η καλύτερη θεραπεία.

Για τις νοσοκομειακές λοιμώξεις λόγω *P. aeruginosa* μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία συνδυασμού.

Χρόνος έγχυσης

Πρέπει να τηρείται ο συνιστώμενος χρόνος έγχυσης των 60 λεπτών για τα 500mg του ενέσιμου διαλύματος TALERIN για έγχυση. Είναι γνωστό για την οφλοξασίνη ότι κατά τη διάρκεια της έγχυσης μπορεί να αναπτυχθεί ταχυκαρδία και περιστασιακή μείωση της πίεσης του αίματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθεί κυκλοφορική ανεπάρκεια σαν συνέπεια μεγάλης πτώσης της πίεσης του αίματος. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως αν παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης της λεβοφλοξασίνης (L-ισομερές της οφλοξασίνης) εμφανής πτώση της πίεσης του αίματος

Τενοντίτιδα και ρήξη του τένοντα

Σπάνια μπορεί να εκδηλωθεί τενοντίτιδα. Πιο συχνά παρουσιάζεται στον Αχίλλειο τένοντα και μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη τένοντα. Πιο επιρρεπείς στην τενοντίτιδα και στη ρήξη τένοντα είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 60 ετών, όσοι ασκούνται έντονα, όσοι υπόκεινται σε μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή καθώς και ασθενείς οι οποίοι ήταν για αρκετό διάστημα κλινήρεις και βρίσκονται στην αρχική περίοδο ανάρρωσης. Στενή ιατρική παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι συνεπώς απαραίτητη στη περίπτωση που υπόκεινται σε αγωγή με TALERIN. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται τον θεράποντα ιατρό τους, εάν εμφανίσουν συμπτώματα τενοντίτιδας.

Εάν πιθανολογείται τενοντίτιδα, η θεραπεία με TALERIN θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη αγωγή για τον τένοντα που προσβλήθηκε (π.χ. ακινητοποίηση).

Ασθένειες που σχετίζονται με *Clostridium difficile*

Διάρροια, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρή, επιμένουσα ή και αιμορραγική, κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με TALERIN μπορεί να είναι σύμπτωμα νόσου που σχετίζεται με *Clostridium*

difficile, η σοβαρότερη μορφή της οποίας είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Εάν υπάρχει υποψία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, πρέπει να διακόπτεται αμέσως το TALERIN και να χορηγούνται στους ασθενείς βοηθητικά μέτρα ± ειδική θεραπεία χωρίς καθυστέρηση (π.χ από του στόματος χορήγηση βανκομυκίνης). Σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις αντενδείκνυται τα προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα του εντέρου.

Ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς

Το TALERIN αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας. Όπως και με άλλες κινολόνες, πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερα μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς, όπως ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, ασθενείς στους οποίους συγχωρηγείται φενμπουφένη και παρόμοια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή φάρμακα που μειώνουν τον ουδό των εγκεφαλικών σπασμών, όπως είναι η θεοφυλλίνη (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

Ασθενείς με έλλειψη G-6-PD

Ασθενείς με λανθάνουσα ή υπάρχουσα έλλειψη του ενζύμου αφυδρογονάση της 6 - φωσφορικής γλυκόζης (G-6-PD), μπορεί να είναι επιρρεπείς σε αιμολυτικές αντιδράσεις όταν ακολουθούν θεραπεία με κινολόνες. Για το λόγο αυτό η λεβοφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Καθώς η λεβοφλοξασίνη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του TALERIN σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Πρόληψη φωτοευαισθησίας

Παρ'όλο ότι η φωτοευαισθησία είναι πολύ σπάνια με τη λεβοφλοξασίνη, συνιστάται για την πρόληψη αυτής οι ασθενείς να μην εκτίθενται χωρίς λόγο σε έντονο ηλιακό φως ή σε τεχνητές υπεριώδεις ακτίνες (π.χ. λάμπα ηλιακής ακτινοβολίας, solarium). Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, εάν εμφανισθεί φωτοευαισθησία.

Ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Λόγω της ενδεχόμενης αύξησης των τιμών των εξετάσεων για την εκτίμηση της πήξης του αίματος (PT/INR) ή/και αιμορραγίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται TALERIN σε συνδυασμό με κάποιον ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ βαρφαρίνη), θα πρέπει στους ασθενείς αυτούς να παρακολουθείται η πήξη του αίματος με (PT/INR) για τον κίνδυνο αιμορραγίας(βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

Ψυχωσικές αντιδράσεις

Ψυχωσικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρουσιαστεί ψυχωσικές αντιδράσεις με αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της τάσης ή της ιδέας για αυτοκτονία, ακόμη και μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της λεβοφλοξασίνης (βλέπε 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής εμφανίσει τέτοιες αντιδράσεις, η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η λεβοφλοξασίνη χορηγείται σε ψυχωσικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικής νόσου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές

αλληλεπίδρασης

Άλατα σιδήρου, αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο, πολυβιταμινούχα με ψευδάργυρο

Η απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης μειώνεται σημαντικά όταν συγχωρηγούνται με το TALERIN άλατα σιδήρου ή αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο ή πολυβιταμινούχα με ψευδάργυρο. Συνιστάται σκευάσματα που περιέχουν τα ανωτέρω, να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση του TALERIN. Δεν έχει βρεθεί αλληλεπίδραση με ανθρακικό ασβέστιο.

Σουκραλφάτη

Η βιοδιαθεσιμότητα της λεβοφλοξασίνης μειώνεται σημαντικά όταν συγχωρηγείται με σουκραλφάτη. Αν ο ασθενής πρόκειται να λάβει σουκραλφάτη και TALERIN είναι καλύτερα να χορηγείται η σουκραλφάτη 2 ώρες μετά τη χορήγηση του TALERIN.

Θεοφυλλίνη, φενμπουφένη ή παρόμοια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Σε μια κλινική μελέτη, δεν βρέθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της λεβοφλοξασίνης με θεοφυλλίνη. Εν τούτοις η συγχωρήγηση άλλων κινολονών με θεοφυλλίνη, αύξησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτήν. Γι'αυτό τα επίπεδα της θεοφυλλίνης πρέπει να ελέγχονται σε περίπτωση συγχωρήγησης με το TALERIN. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί, μείωση του ουδού των εγκεφαλικών σπασμών όταν οι κινολόνες συγχωρηγούνται με θεοφυλλίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή άλλα φάρμακα που μειώνουν τον ουδό των σπασμών.

Οι συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης ήταν περίπου 13% υψηλότερες παρουσία φενμπουφένης, από ό,τι όταν χορηγείται μόνη της.

Προβενεσίδη και σιμετιδίνη

Η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη είχαν μια στατιστικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση της λεβοφλοξασίνης. Η νεφρική κάθαρση της λεβοφλοξασίνης μειώνεται 24% από την σιμετιδίνη και 34% από την προβενεσίδη. Αυτό συμβαίνει γιατί και τα δύο φάρμακα μπορούν να εμποδίσουν τη σωληναριακή απέκκριση της λεβοφλοξασίνης. Ωστόσο, στις δόσεις που δοκιμάστηκαν στη μελέτη η στατιστικά σημαντική φαρμακοκινητική διαφορά είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία.

Συνιστάται προσοχή όταν η λεβοφλοξασίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που επιδρούν στη σωληναριακή απέκκριση όπως η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιβεβαρυμένη νεφρική λειτουργία..

Κυκλοσπορίνη

Η ημιπερίοδος ζωής της κυκλοσπορίνης αυξάνεται κατά 33% όταν συγχωρηγείται με λεβοφλοξασίνη.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Αυξημένες τιμές των εξετάσεων για την εκτίμηση της πήξης του αίματος (PT/INR) ή/και αιμορραγία η οποία μπορεί να είναι σοβαρή, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται λεβοφλοξασίνη σε συνδυασμό με κάποιον ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη). Συνεπώς, θα πρέπει στους ασθενείς αυτούς να παρακολουθείται η πήξη του αίματος με (PT/INR) για τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Κλινικές φαρμακολογικές μελέτες διεξήχθησαν για να ερευνηθεί η πιθανότητα φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στη λεβοφλοξασίνη και άλλα κοινά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης δεν επηρεάζεται με

τρόπο που να έχει κλινική σημασία όταν η λεβοφλοξασίνη συγχρησιμοποιείται με τα ακόλουθα φάρμακα: ανθρακικό ασβέστιο, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, ρανιτιδίνη και βαρφαρίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα δεν προκάλεσαν ιδιαίτερη ανησυχία. Ωστόσο, απουσία στοιχείων για τους ανθρώπους και λόγω του κινδύνου που εμφανίζεται σε πειράματα της καταστροφής του συζευκτικού χόνδρου του αναπτυσσόμενου οργανισμού από τις φθοριοκινολόνες, το TALERIN δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους.

Γαλουχία

Απουσία στοιχείων για τους ανθρώπους και λόγω του κινδύνου που εμφανίζεται σε πειράματα της καταστροφής του συζευκτικού χόνδρου του αναπτυσσόμενου οργανισμού από τις φθοριοκινολόνες, το TALERIN δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ ζάλη/ίλιγγος, νωθρότητα, διαταραχές της όρασης) μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενή και συνεπώς μπορεί να αποτελέσουν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου οι ικανότητες αυτές είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ η οδήγηση αυτοκινήτου ή ο χειρισμός μηχανημάτων).

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι πληροφορίες που ακολουθούν βασίζονται σε στοιχεία από κλινικές μελέτες που έγιναν σε περισσότερους από 5000 ασθενείς και σε εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Έχουν χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη βαθμολόγηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές:	περισσότερο από	10%
Συχνές:	1% έως	10%
Ασυνήθεις:	0.1 % έως	1 %
Σπάνιες:	0.01 % έως	0.1 %
Πολύ σπάνιες:	λιγότερο από	0.01 %
Μεμονωμένες περιπτώσεις		

Αλλεργικές Αντιδράσεις

Ασυνήθεις:	κνησμός, εξάνθημα
Σπάνιες:	κνίδωση, βρογχοσπασμός/δύσπνοια
Πολύ σπάνιες:	αγαιοοίδημα, υπόταση, αναφυλακτικού τύπου σοκ, φωτοευαισθησία
Μεμονωμένες περιπτώσεις:	σοβαρό φυσαλιδώδες εξάνθημα όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), πολύμορφο ερύθημα.

Δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις των βλεννογόνων, αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς

αντιδράσεις μπορεί μερικές φορές να παρουσιασθούν ακόμα και μετά την πρώτη δόση.

Γαστρεντερικό σύστημα, μεταβολισμός

Συχνές: ναυτία, διάρροια
Ασυνήθεις: ανορεξία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία
Σπάνιες: αιμορραγική διάρροια η οποία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας

Πολύ σπάνιες: υπογλυκαιμία, κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς

Νευρικό σύστημα, Ψυχιατρικές διαταραχές

Ασυνήθεις: κεφαλαλγία, ίλιγγος/ζάλη, νωθρότητα, αϋπνία
Σπάνιες: παραισθησία, τρόμος, άγχος, κατάθλιψη, ψυχωσικές αντιδράσεις, ανησυχία, σύγχυση, σπασμός.
Πολύ σπάνιες: υπαισθησία, διαταραχές της όρασης και της ακοής, διαταραχές της γεύσης και της όσφρησης, ψευδαισθήσεις ψυχωσικές αντιδράσεις με αυτοκαταστροφική συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένης της τάσης ή της ιδέας για αυτοκτονία.

Καρδιακό σύστημα

Σπάνιες: ταχυκαρδία, υπόταση
Πολύ σπάνιες: shock (αναφυλακτικού τύπου)
Μεμονωμένες περιπτώσεις: επιμήκυνση του διαστήματος QT (βλέπε 4.9)

Μυοσκελετικό σύστημα

Σπάνιες: αρθραλγία, μυαλγία, αλλοιώσεις στους τένοντες συμπεριλαμβανομένης της τενοντίτιδας (π.χ Αχίλλειος τένοντας) (βλέπε «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)

Πολύ σπάνιες: ρήξη τένοντος (π.χ Αχίλλειος τένοντας). Όπως και με τις άλλες φθοριοκινολόγες αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να παρουσιασθεί μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη της αγωγής και μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη (βλέπε ενότητα «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Μυϊκή αδυναμία, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με βαριά μυασθένεια.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: ραβδομύλυση

Ήπαρ, νεφροί

Συχνές: αύξηση ηπατικών ενζύμων(π.χ. ALT , AST)
Ασυνήθεις: αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της κρεατινίνης ορού
Πολύ σπάνιες: ηπατικές αντιδράσεις όπως ηπατίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (π.χ λόγω ενδιάμεσης νεφρίτιδας)

Αίμα

Ασυνήθεις: ηωσινοφιλία, λευκοπενία
Σπάνιες: ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία,
Πολύ σπάνιες: ακκοκιοκυτταραιμία
Μεμονωμένες περιπτώσεις: αιμολυτική αναιμία, πανκυτταροπενία

Άλλες

Συχνές: πόνος, ερυθρότητα στο σημείο της έγχυσης και φλεβίτιδα
Ασυνήθεις: αδυναμία, μυκητιάσεις και ανάπτυξη άλλων ανθεκτικών

Πολύ σπάνιες: μικροοργανισμών
αλλεργική πνευμονίτιδα, πυρετός

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την χορήγηση των φθοροκινολονών:

- εξωπυραμικά συμπτώματα και άλλες διαταραχές του μυϊκού συντονισμού
- αγγειίτιδα υπερευαισθησίας
- κρίση πορφουρίας σε ασθενείς με πορφουρία

4.9 Υπερδοσολογία

Σύμφωνα με τοξικολογικές μελέτες σε πειραματόζωα ή κλινικές φαρμακολογικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν με δόσεις μεγαλύτερες των θεραπευτικών, τα πλέον σημαντικά σημεία, που αναμένεται να εκδηλωθούν μετά από οξεία υπερδοσολογία, είναι τα συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως σύγχυση, ζάλη, διαταραχή της συνείδησης και παροξυσμός σπασμών, επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία. Εξαιτίας της πιθανότητας επιμήκυνσης του διαστήματος QT, θα πρέπει να γίνεται ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος. Η αιμοκάθαρση, συμπεριλαμβανομένης της περιτοναϊκής κάθαρσης και της CAPD, δεν μπορεί να απομακρύνει τη λεβοφλοξασίνη από το σώμα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01MA12

5.1 Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η λεβοφλοξασίνη είναι ένας συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοροκινολονών και είναι το S (-) εναντιομερές (εργαστηριακή μορφή) της ρακεμικής φαρμακευτικής ουσίας οφλοξασίνη.

Τρόπος δράσης:

Η λεβοφλοξασίνη ως αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοροκινολονών, δρα στο σύμπλεγμα DNA-DNA γυράση και την τοποϊσομεράση IV.

Όρια ευαισθησίας

Τα ακόλουθα προκαταρκτικά NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) συνιστώμενα MIC όρια ευαισθησίας, χωρίζουν τους ευαίσθητους από τους ενδιάμεσης ευαισθησίας οργανισμούς και τους ενδιάμετης ευαισθησίας από τους ανθεκτικούς οργανισμούς:

MIC (μg/ml)

≤ 2 Ευαίσθητοι

4 Ενδιάμεσης ευαισθησίας

≥ 8 Ανθεκτικοί

Όσον αφορά ειδικά στους *H. Influenzae* και *H. Parainfluenzae* στελέχη με MIC > 2 μg/ml θεωρούνται ανθεκτικά.

Αντιβακτηριακό φάσμα:

Η συχνότητα της αντοχής για ορισμένα είδη μπορεί να διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά και είναι επιθυμητές τοπικές πληροφορίες αντοχής, ιδιαίτερα όταν θεραπεύονται σοβαρές λοιμώξεις. Γι' αυτό οι πληροφορίες που παρουσιάζονται είναι μόνο κατά προσέγγιση της

πιθανότητας να είναι ένας μικροοργανισμός ευαίσθητος στη λεβοφλοξασίνη ή όχι. Εδώ αναφέρονται μόνο οι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με τις ενδείξεις.

***In vitro* αντιβακτηριακό φάσμα**

Ευαίσθητοι

Αερόβιοι Gram(+) μικροοργανισμοί:

<i>Enterococcus faecalis</i> ¹	10-35%	Streptococci, group C and G
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹ methi-S		<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Staphylococcus coagulase negative methi-S(1)</i>	0-30%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ peni-I/S/R
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹

Αερόβιοι Gram (-) μικροοργανισμοί:

<i>Acinetobacter baumannii</i> ¹	40%	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ¹	<5-10%
<i>Citrobacter freundii</i> ¹	7%	<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ β+ / β-	
<i>Eikenella corrodens</i>		<i>Morganella morganii</i> ¹	5%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	30%	<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Enterobacter agglomerans</i>		<i>Proteus mirabilis</i> ¹	0-15%
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹	7%	<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Escherichia coli</i> ¹	0-20% ²	<i>Providencia rettgeri</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ ampi-S/R		<i>Providencia stuartii</i>	35%
<i>Haemophilus para-influenzae</i> ¹		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	10-50%
<i>Klebsiella oxytoca</i>		<i>Serratia marcescens</i> ¹	7%

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί:

<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	

Άλλοι μικροοργανισμοί:

*Chlamydia pneumoniae*¹

*Legionella pneumophila*¹

Chlamydia psittaci

*Mycoplasma pneumoniae*¹

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Ενδιάμεσης ευαισθησίας:

Αερόβιοι Gram(+) μικροοργανισμοί

Αερόβιοι Gram(-) μικροοργανισμοί:

Burkholderia cepacia

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί:

Bacteroides ovatus

Bacteroides vulgatus

Bacteroides thetaiotamicron

Clostridium difficile

Ανθεκτικοί:

Αερόβιοι Gram(+) μικροοργανισμοί:

Staphylococcus aureus
methi-R

Staphylococcus coagulase
negative methi-R

¹ Η κλινική αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες.

² (Ποσοστό 20% αφορά στην Ισπανία και Πορτογαλία)

Άλλες πληροφορίες

Ο βασικός μηχανισμός αντοχής οφείλεται στην μετάλλαξη της A-γυράσης. *In vitro* υπάρχει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ της λεβοφλοξασίνης και άλλων φθοροκινολονών.

Επίκτητη αντοχή με λεβοφλοξασίνη έχει πρόσφατα καταγραφεί (1997):

- *S.pneumoniae* (Γαλλία) $\leq 1\%$
- *H. influenzae*: σπανίως

Λόγω του μηχανισμού δράσης δεν υπάρχει γενικά διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ της λεβοφλοξασίνης και άλλων ομάδων αντιβακτηριακών παραγόντων.

Στις νοσοκομειακές λοιμώξεις που οφείλονται σε *P. aeruginosa* μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία συνδυασμού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε μια ώρα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 100%. Η λεβοφλοξασίνη ακολουθεί γραμμική φαρμακοκινητική σε κλίμακα 50-600 mg.

Η τροφή έχει μικρή επίδραση στην απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης.

Κατανομή

Περίπου το 30-40% της λεβοφλοξασίνης δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του ορού. Πολλαπλές δόσεις 500 mg λεβοφλοξασίνης εφάπαξ ημερησίως παρουσίασαν αμελητέα συσσώρευση. Με δόσεις λεβοφλοξασίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως υπάρχει μια μέτρια αλλά αναμενόμενη συσσώρευση. Σταθερή κατάσταση (steady state) επιτυγχάνεται μέσα σε 3 ημέρες.

Διείσδυση στους ιστούς και στα υγρά του σώματος:

Διείσδυση στο βρογχικό βλεννογόνο, στο υγρό του εσωτερικού τοιχώματος του επιθηλίου (epithelial lining fluid, ELF)

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης στο βρογχικό βλεννογόνο, στο υγρό του εσωτερικού τοιχώματος του επιθηλίου μετά από του στόματος χορήγηση 500 mg είναι 8,3 µg/g και 10,8 µg/ml, αντίστοιχα. Αυτές επιτυγχάνονται περίπου μια ώρα μετά τη χορήγηση.

Διείσδυση στον πνευμονικό ιστό

Η μέγιστες συγκεντρώσεις στον πνευμονικό ιστό μετά από του στόματος χορήγηση 500mg είναι περίπου 11,3µg/g και επιτυγχάνονται σε 4 έως 6 ώρες. Οι συγκεντρώσεις στους πνεύμονες συνεπώς υπερβαίνουν αυτές του πλάσματος.

Διείσδυση στο υγρό των φυσαλίδων

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις λεβοφλοξασίνης στο υγρό των φυσαλίδων είναι περίπου 4.0 µg/ml και 6.7 µg/ml και επιτυγχάνονται 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση ακολουθώντας 3ήμερη αγωγή με 500 mg μία ή δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα.

Διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Η λεβοφλοξασίνη έχει φτωχή διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Διείσδυση στον προστατικό ιστό

Μετά την από του στόματος χορήγηση 500mg λεβοφλοξασίνης εφάπαξ ημερησίως για τρεις ημέρες, η μέσες συγκεντρώσεις στον προστατικό ιστό ανέρχονται σε 8.7 µg/g, 8.2 µg/g και 2.0 µg/g μετά από 2, 6 και 24 ώρες αντίστοιχα. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης στον προστάτη έναντι του πλάσματος είναι 1.84.

Συγκέντρωση στα ούρα

Η μέσες συγκεντρώσεις στα ούρα 8 έως 12 ώρες μετά από εφάπαξ χορήγηση 150mg, 300mg ή 500mg λεβοφλοξασίνης ήταν 44 µg/L, 91 µg/L και 200 µg/L αντίστοιχα.

Μεταβολισμός

Η λεβοφλοξασίνη μεταβολίζεται σε πολύ μικρή έκταση σε απομεθυλιωμένη λεβοφλοξασίνη και N- οξειδίο λεβοφλοξασίνης. Οι μεταβολίτες αυτοί αντιστοιχούν σε λιγότερο από 5% της δόσης που αποβάλλεται στα ούρα. Η λεβοφλοξασίνη είναι στερεοχημικά σταθερή και δεν υφίσταται πολική μετατροπή.

Απέκκριση

Μετά την από του στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση, η λεβοφλοξασίνη αποβάλλεται σχετικά αργά από το πλάσμα (χρόνος ημιζωής: 6-8 ώρες). Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω

της νεφρικής οδού (> 85% της χορηγούμενης δόσης).

Δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές στη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση, που δείχνει ότι η από του στόματος και η ενδοφλέβια οδός χορήγησης μπορούν να εναλλάσσονται.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης επηρεάζεται από την νεφρική βλάβη. Όταν μειώνεται η νεφρική λειτουργία, η νεφρική κάθαρση και απέκκριση μειώνονται επίσης, ενώ ο χρόνος ημιζωής αυξάνεται όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα.

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 - 40	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην κινητική της λεβοφλοξασίνης ανάμεσα σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός από αυτές που σχετίζονται με τις διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης.

Διαφορές γένους

Χωριστές αναλύσεις για ασθενείς και των δύο φύλων έδειξαν μικρή έως οριακή διαφορά ανάλογα με το γένος στη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι αυτή η διαφορά των γενών είναι κλινικής σημασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Η μέση θανατηφόρος δόση (LD_{50}) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 250-400mg/Kg σε ποντίκια και αρουραίους και 200mg/Kg σε σκυλιά. Ένα στα δύο ζώα που έλαβαν την παραπάνω δόση πέθαναν.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις τοξικότητας

Μελέτες διάρκειας ενός μήνα με ενδοφλέβια χορήγηση διεξήχθησαν σε αρουραίους (20, 60, 180 mg/Kg/ημέρα) και σε πιθήκους (10, 25, 63 mg/Kg/ημέρα). Μελέτες διάρκειας τριών μηνών διεξήχθησαν σε αρουραίους με ενδοφλέβιες δόσεις (10, 30, 90 mg/Kg/ημέρα).

Τα επίπεδα όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (“No Observed Adverse Effects Levels”-NOEL), βρέθηκαν ότι είναι για τους αρουραίους 20 mg/Kg/ημέρα στην μελέτη διάρκειας ενός μήνα και 30 mg/Kg/ημέρα στην μελέτη διάρκειας τριών μηνών. Και στις δύο μελέτες, σε δόσεις 20 mg/Kg/ημέρα και άνω παρατηρήθηκε κρυσταλλουρία.

Οι υψηλές δόσεις (180 mg/Kg/ημέρα για ένα μήνα ή 30 mg/Kg/ημέρα και άνω για τρεις μήνες) μειώνουν ελάχιστα την κατανάλωση τροφής και το σωματικό βάρος. Αιματολογικές εξετάσεις έδειξαν μείωση των ερυθρών και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και των δικτυοερυθροκυττάρων στο τέλος της μελέτης του ενός μηνός αλλά όχι στη μελέτη των τριών μηνών.

Το NOEL στη μελέτη με πιθήκους βρέθηκε να είναι 63 mg/Kg/ημέρα, με μόνο μικρή μείωση της κατανάλωσης τροφής και νερού σε αυτή τη δόση.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Η λεβοφλοξασίνη δεν επηρεάζει τη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα των αρουραίων σε υψηλές από του στόματος δόσεις όπως 360 mg/kg/ημέρα ή ενδοφλέβιες δόσεις 100 mg/kg/ημέρα.

Η λεβοφλοξασίνη δεν προκαλεί τερατογένεση στους αρουραίους σε υψηλές από του στόματος δόσεις όπως 810mg/Kg/ημέρα ή σε υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις όπως 160mg/Kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση σε κουνέλια όταν τους χορηγήθηκε από του στόματος δόση έως 50 mg/Kg/ημέρα ή ενδοφλέβια έως 25 mg/Kg/ημέρα.

Η λεβοφλοξασίνη δεν επηρεάζει την γονιμότητα και η μόνη δράση της στα έμβρυο ήταν καθυστέρηση της ωρίμανσης σαν αποτέλεσμα της ενδομήτριας τοξικότητας.

Μεταλλαξιόγonos δράση

Η λεβοφλοξασίνη δεν προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις στα βακτηριακά ή στα κύτταρα θηλαστικών αλλά προκάλεσε *in vitro* χρωμοσωμικές βλάβες στα κύτταρα των πνευμόνων κινέζικων hamsters (CHL) σε συγκέντρωση 100 µg/ml ή μεγαλύτερη, απουσία της μεταβολικής ενεργοποίησης.

In vivo δοκιμασίες (μικροπύρην, ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων, μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA, δοκιμές θνησιμότητας) δεν έδειξαν κάποια μεταλλαξιόγonos δράση.

Φωτοτοξικότητα

Μελέτες σε ποντίκια μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση λεβοφλοξασίνης έδειξαν φωτοτοξική δράση μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις. Η λεβοφλοξασίνη δεν έδειξε μεταλλαξιόγonos δράση με φωτομεταλλαξιόγonos μέθοδο και μειώθηκε η ανάπτυξη όγκων με φωτοκαρκινογόνο μέθοδο.

Καρκινογόνος δράση

Δεν παρουσιάστηκε καμιά ένδειξη καρκινογόνου δράσης σε μια μελέτη δύο χρόνων σε αρουραίους με χορήγηση μέσω της τροφής (0, 10, 30 και 100 mg/kg/ημέρα).

Τοξικότητα στις αρθρώσεις

Όπως και με τις άλλες φθοριοκινολόνες, η λεβοφλοξασίνη εμφανίζει δράση στους χόνδρους (φυσαλίδες και κοιλότητες) σε αρουραίους και σκύλους. Αυτά τα ευρήματα είναι περισσότερο εμφανή σε νεαρά πειραματόζωα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

Καυστικό νάτριο

Υδροχλωρικό οξύ

Υδωρ ενεσίμων

6.2 Ασυμβατότητες

Το ενέσιμο διάλυμα TALERIN δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα ηπαρίνης και αλκαλικά διαλύματα (π.χ. όξινο ανθρακικό νάτριο)

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 ημέρες.

Μετά τη διάτρηση του ελαστικού πώματος 3 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη από 25°C. Διατηρείτε τον περιέκτη στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ασκός πολυπροπυλενίου των 100ml, με λαστιχένιο πώμα τύπου I και σφραγισμένο με κιάθιο αλουμινίου με πλαστικό “flip-off” κάλυμμα.

6.6 Οδηγίες χρήσης & χειρισμού

Το ενέσιμο διάλυμα TALERIN πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως (εντός 3 ωρών) μετά τη διάτρηση του ελαστικού πώματος εισχώρησης προς αποφυγή βακτηριακής επιλοίμωξης. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, δεν είναι απαραίτητο να προφυλάσσεται από το φως.

Ανάμιξη με άλλα διαλύματα για έγχυση:

Το ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση TALERIN είναι συμβατό με τα ακόλουθα διαλύματα για έγχυση:

- διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9%
- διάλυμα δεξτρόζης 5%
- διάλυμα δεξτρόζης 2.5% σε διάλυμα Ringer
- Συνδυασμός διαλυμάτων για παρεντερική διατροφή (αμινοξέα, υδατάνθρακες, ηλεκτρολύτες)

Βλέπε 6.2 για Ασυμβατότητες

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE

21ο χλμ Εθν. Οδ. Αθηνών – Λαμίας

145 68 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ: 210 8161802, Fax: 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

60411/22-09-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22-09-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Απρίλιος 2011