

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**LE-VOF**

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Levofloxacin 500 mg/100ml

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LE-VOF

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Levofloxacin hemihydrate 5.1246 mg που αντιστοιχεί σε

Levofloxacin 5.0000 mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Στους ενήλικες, στους οποίους η παρεντερική αγωγή θεωρείται κατάλληλη, το LE-VOF διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση ενδείκνυται για τη θεραπεία των λοιμώξεων που οφείλονται σε μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη λεβοφλοξασίνη:

- ◆ Πνευμονία της κοινότητας
- ◆ Επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας
- ◆ Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης

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

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

Διάρκεια της αγωγής

Η διάρκεια της αγωγής ποικίλλει ανάλογα με την πορεία της λοίμωξης. Όπως ισχύει με όλα τα αντιβιοτικά, η χορήγηση της λεβοφλοξασίνης 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 της λεβοφλοξασίνης χορηγείται με **αργή** ενδοφλέβια έγχυση μια ή δύο φορές ημερησίως με μέγιστη διάρκεια της αγωγής 14 ημέρες. Ο χρόνος έγχυσης **είναι το λιγότερο 60 λεπτά για τα 500 mg ενέσιμο διάλυμα LE-VOF** (βλ 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες 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 βλ. 6.2 και συμβατότητα με άλλα διαλύματα έγχυσης βλ. 6.6

Το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα συνιστάται για το LE-VOF:

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

Ένδειξη	Ημερήσιο δοσολογικό σχήμα (ανάλογα με τη σοβαρότητα)
Πνευμονία της κοινότητας	500 mg μια ή δύο φορές ημερησίως
Επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας	250 mg ¹ εφάπαξ ημερησίως
Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων	500 mg δύο φορές ημερησίως

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

Δοσολογικό σχήμα	Δοσολογικό σχήμα		
	250 mg/24ωρο	500 mg/24ωρο	500 mg/12ωρο
Κάθαρση κρεατινίνης	Πρώτη δόση 250 mg	Πρώτη δόση 500 mg	Πρώτη δόση 500 mg
50-20 ml/min μετά:	125 mg/24ωρο	250 mg/24ωρο	250mg/12ωρο
19-10 ml/min μετά:	125 mg/48ωρο	125 mg/24ωρο	125mg/12ωρο
<10 ml/min μετά: (συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης και CAPD) ²	125 mg/48ωρο	125 mg/24ωρο	125mg/24ωρο

Δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

1 Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αύξηση της δόσης στις σοβαρές λοιμώξεις

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

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας καθώς η λεβοφλοξασίνη δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά.

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 LE-VOF 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 ρήξης τενόντων που σχετίζονται με τη χορήγηση φθοριοκινολόνης,
- ♦ σε παιδιά ή έφηβους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης,
- ♦ κατά τη διάρκεια της κύησης,
- ♦ σε θηλάζουσες μητέρες.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

Χρόνος έγχυσης

Πρέπει να παρατηρείται ο συνιστώμενος χρόνος των 60 λεπτών για τα 500 mg του ενέσιμου διαλύματος της λεβοφλαξίνης 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 εμφανιστεί κυκλοφορική ανεπάρκεια σαν συνέπεια μιας 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.

Ασθένεια που σχετίζεται με το *Clostridium difficile*

Διάρροια, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρή, επιμένουσα ή και αιμορραγική, κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με λεβοφλοξασίνη μπορεί να είναι σύμπτωμα ασθένειας που σχετίζεται με *Clostridium difficile*, η σοβαρότερη μορφή της οποίας είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Αν υπάρχει υποψία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, πρέπει να διακόπτεται αμέσως η

λεβοφλοξασίνη και να χορηγούνται στους ασθενείς βοηθητικά μέτρα ± ειδική θεραπεία χωρίς καθυστέρηση (π.χ. από του στόματος βανκομυκίνη). Σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις αντενδεικνύονται τα προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα του εντέρου.

Τενοντίτιδα

Τενοντίτιδα, που σπάνια παρατηρείται με τις φθοριοκινολόνες, μπορεί περιστασιακά να οδηγήσει σε ρήξη, που ιδιαίτερα αφορά τον Αχιλλεο τένοντα. Πιο επιρρεπείς στην τενοντίτιδα είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 60 ετών, έντονη σωματική άσκηση, μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή, καθώς και η αρχική περίοδος ανάρρωσης ασθενών που ήταν για αρκετό διάστημα κλινήρεις. Αν πιθανολογείται τενοντίτιδα, η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη αγωγή (π.χ. ακινητοποίηση) για τον τένοντα που προσβλήθηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο πόνου στον Αχιλλεο τένοντα.

Ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς

Η λεβοφλοξασίνη αντενδεικνύεται 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 αλλοιώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, ασθενείς στους οποίους συγχρησιμοποιείται φενμπουφένη και παρόμοια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή φάρμακα που μειώνουν τον ουδό των εγκεφαλικών σπασμών (όπως η θεοφυλλίνη) (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις»).

Ασθενείς με έλλειψη G-6-PD

Ασθενείς με λανθάνουσα ή υπάρχουσα έλλειψη του ενζύμου G-6-PD μπορεί να είναι επιρρεπείς σε αιμολυτικές αντιδράσεις όταν θεραπεύονται με κινολόνες και γι' αυτό η λεβοφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Καθώς η λεβοφλοξασίνη απεκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά, χρειάζεται προσαρμογή της δόσης 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.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

Σουκραλφάτη

Η βιοδιαθεσιμότητα του LE-VOF μειώνεται σημαντικά όταν συγχωρηγούνται με σουκραλφάτη. Αν ο ασθενής πρόκειται να λάβει σουκραλφάτη και LE-VOF είναι καλύτερα να χορηγείται η σουκραλφάτη 2 ώρες μετά το LE-VOF.

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 τη λεβοφλοξασίνη. 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 13% υψηλότερες παρουσία φενμπουφένης από ότι όταν χορηγείται μόνη.

Προβενεσίδη και σιμετιδίνη

Η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη είχαν μια στατιστικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση της λεβοφλοξασίνης. Η νεφρική κάθαρση της λεβοφλοξασίνης μειώνεται από τη σιμετιδίνη (24%) και την προβενεσίδη (34%). 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 επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία.

Κυκλοσπορίνη

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

Τροφή

Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση με την τροφή. Γι' αυτό το LE-VOF μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Κλινικές φαρμακολογικές μελέτες έγιναν για να ερευνηθεί η πιθανότητα φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στη λεβοφλοξασίνη και τα κοινά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Οι φαρμακοκινητικές της λεβοφλοξασίνης δεν επηρεάζονται με τρόπο που έχει κλινική σημασία όταν η λεβοφλοξασίνη συγχωρηγείται με τα ακόλουθα φάρμακα: ανθρακικό ασβέστιο, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, ρανιτιδίνη, βαρφαρίνη.

Εν τούτοις επειδή η συγχωρήγηση αντιπηκτικών από του στόματος με άλλες κινολόνες είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης των αντιπηκτικών θα πρέπει σε περίπτωση συγχωρήγησης να ελέγχεται ο χρόνος προθρομβίνης. Επίσης επειδή η συγχωρήγηση άλλων κινολονών με αντιδιαβητικά από του στόματος έχει προκαλέσει υπογλυκαιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε περίπτωση συγχωρήσής τους με το LE-VOF.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Γαλουχία

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

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ζαλάδα/ίλιγγος, νωθρότης, διαταραχές της όρασης) είναι δυνατόν να επηρεάσουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενή και γι' αυτό να δημιουργήσουν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου οι ικανότητες αυτές είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμό μηχανημάτων).

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες που ακολουθούν βασίζονται σε στοιχεία από κλινικές μελέτες σε περισσότερους από 5.000 ασθενείς και σε εκτεταμένη εμπειρία μετά της κυκλοφορία του προϊόντος. Έχει χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη βαθμολόγηση της συχνότητας:

LE-VOF

πολύ συνήθης	περισσότερο από		10%
συνήθης	1%	έως	10%
ασυνήθης	0,1%	έως	1%
σπάνια	0,01%	έως	0,1%
πολύ σπάνια	λιγότερο από		0,01%
μεμονωμένες περιπτώσεις			

Αλλεργικές αντιδράσεις

Ασυνήθεις	: κνησμός, εξάνθημα
Σπάνια	: κνίδωση, βρογχόσπασμος / δύσπνοια
Πολύ σπάνια	: αγγειακό οίδημα, υπόταση, αναφυλακτικού τύπου shock, φωτοευαισθησία
Μεμονωμένες περιπτώσεις	: σοβαρό φουσαλλιδώδες εξάνθημα όπως σύνδρομο Stevens – Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και πολύμορφο ερύθημα.

Δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις των βλεννογόνων, αναφυλακτικές / αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί μερικές φορές να παρουσιαστούν ακόμη και μετά την πρώτη δόση.

Γαστρεντερικό, μεταβολισμός

Συνήθης	: ναυτία, διάρροια
Ασυνήθεις	: ανορεξία, έμετος, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία
Σπάνια	: αιμορραγική διάρροια η οποία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα εντεροκολίτιδας συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας.
Πολύ σπάνια	: υπογλυκαιμία, ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς.

Νευρολογικό

Ασυνήθεις	: κεφαλαλγία, ζαλάδα/ίλιγγος, νωθρότης, αϋπνία
Σπάνια	: παραισθησία, τρόμος, άγχος, ανησυχία, σύγχυση, σπασμός
Πολύ σπάνια	: υπαισθησία, διαταραχές της όρασης και της ακοής, διαταραχές της γεύσης και της όσφρησης, ψευδαισθήσεις.

Καρδιακό

Σπάνια	: ταχυκαρδία, υπόταση
Πολύ σπάνια	: shock (αναφυλακτικού τύπου)

Μυοσκελετικό

Σπάνια	: αρθραλγία, μυαλγία, αλλοιώσεις στους τένοντες συμπεριλαμβανομένης της τενοντίτιδας (π.χ. Αχίλλειος τένοντας),
Πολύ σπάνια	: ρήξη τένοντος, (π.χ. Αχίλλειος τένοντας), όπως και με τις άλλες φθοριοκινολόνες αυτή η παρενέργεια μπορεί να παρουσιασθεί μέσα σε 48 ώρες από την

έναρξη της αγωγής και μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη. Μυϊκή αδυναμία, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερης σημασίας σε ασθενείς με βαριά μυασθένεια.

Μεμονωμένες περιπτώσεις : ραβδομυόλυση

Ήπαρ, νεφροί

Συνήθεις : αύξηση των ενζύμων του ήπατος (π.χ. ALT/AST)
Ασυνήθεις : αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της κρεατινίνης ορού
Πολύ σπάνια : ηπατικές αντιδράσεις όπως ηπατίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (π.χ. λόγω ενδιάμεσης νεφρίτιδας).

Αίμα

Ασυνήθεις : ηωσινοφιλία, λευκοπενία
Σπάνια : ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία
Πολύ σπάνια : ακοκκιοκυτταραιμία
Μεμονωμένες περιπτώσεις : αιμολυτική αναιμία , πανκυτταροπανία.

Άλλες

Ασυνήθεις : αδυναμία, υπερπλασία μυκήτων και ανάπτυξη άλλων ανθεκτικών μικροοργανισμών
Πολύ σπάνια : αλλεργική πνευμονίτιδα, πυρετός

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν σχετισθεί με τη χορήγηση των φθοριοκινολονών:

- Μπορεί να παρουσιασθούν ψυχωτικές αντιδράσεις όπως οξείες καταστάσεις σύγχυσης και αλλαγή θυμικού προς μελαγχολία.
(Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να παρουσιασθούν ακόμη και μετά την πρώτη δόση).
- Εξωπυραμидικά συμπτώματα και άλλες διαταραχές του μυϊκού συντονισμού
- Αγγειίτιδα υπερευαισθησίας
- Κρίση πορφουρίας σε ασθενείς με πορφουρία

4.9 Υπερδοσολογία

Σύμφωνα με τοξικολογικές μελέτες σε πειραματόζωα, 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, καθώς επίσης και γαστρεντερικές αντιδράσεις όπως ναυτία και έλκη των βλεννογόνων.

Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας πρέπει να ληφθεί υπόψη πλύση στομάχου και να εφαρμόζεται συστηματική θεραπεία. Για την προστασία του γαστρικού βλεννογόνου μπορούν να χορηγηθούν αντιόξινα. 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

Η λεβοφλοξασίνη είναι ένας συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοριοκινολονών (ATC code J01M A12) και είναι το S(-) εναντιομερές (εργαστηριακή μορφή) της ρακεμικής φαρμακευτικής ουσίας οφλοξασίνη.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Τρόπος δράσης

Η λεβοφλοξασίνη σαν αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοριοκινολονών δρα στο σύμπλεγμα DNA – DNA–γυράση και στην 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 ενδιάμεσης ευαισθησίας από τους ανθεκτικούς οργανισμούς:

ευαίσθητοι = 2mg/L, ανθεκτικοί = 8 mg/L

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. Γί 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.

ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

Αερόβιοι – Gram-θετικοί

Enterococcus faecalis 1

Staphylococcus aureus 1 methi-S

Staphylococcus haemolyticus methi-S

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, group C and G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae 1 peni-I/S/R

Streptococcus pyogenes 1

Αερόβιοι Gram – αρνητικοί

Acinetobacter baumannii 1

Citrobacter freundii 1

Eikenella corrodens

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans
Enterobacter cloacae 1
Escherichia coli 1
Haemophilus influenzae 1 *ampi-S/R*
Haemophilus para-influenzae 1
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae 1
Moraxella catarrhalis 1 $\beta+$ / $\beta-$
Morganella morganii 1
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis 1
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa 1
Serratia marcescens 1

Αναερόβιοι

Bacteroides fragilis
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

« Άλλα »

Chlamydia pneumoniae 1
Chlamydia psittaci
Legionella pneumophila 1
Mycoplasma pneumoniae 1

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

Αερόβιοι Gram – θετικοί

Staphylococcus haemolyticus methi-R

Αερόβιοι Gram – αρνητικοί

Burkholderia cepacia

Αναερόβιοι

Bacteroides ovatus
Bacteroides thetaiotamicron
Bacteroides vulgatus
Clostridium difficile

ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

Αερόβιοι gram-θετικοί

Staphylococcus aureus methi-R

1 Η κλινική αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες.

Άλλες πληροφορίες

Ο βασικός μηχανισμός αντοχής είναι λόγω της μετάλλαξης της A-γυράσης. In vitro υπάρχει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ οφλοξασίνης και άλλων φθορικινολονών.

Επίκτητη αντοχή με λεβοφλοξασίνη έχει πρόσφατα καταγραφεί στο 1997:

- *S.pneumoniae* Γαλλία $\leq 1\%$
- *H. influenzae*: σπάνια

Λόγω του μηχανισμού δράσης, δεν υπάρχει γενικά διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ 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 50-600mg.

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 500mg 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 500mg είναι 8,3 μg/g και 10,8 μg/ml αντίστοιχα. Αυτές επιτυγχάνονται περίπου μια ώρα μετά τη χορήγηση.

Διείσδυση στον πνευμονικό ιστό

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον πνευμονικό ιστό μετά από του στόματος χορήγηση 500mg είναι περίπου 11,3 μg/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 της λεβοφλοξασίνης στο υγρό των φυσαλίδων είναι περίπου 4,0 και 6,7 μg/ml και επιτυγχάνονται 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση ακολουθώντας 3ημερη αγωγή με 500 mg μια ή δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα.

Διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Η λεβοφλοξασίνη έχει πτώση διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Συγκέντρωση στα ούρα

Οι μέσες συγκεντρώσεις στα ούρα 8-12 ώρες μετά από εφάπαξ χορήγηση 150mg, 300mg ή 500 mg λεβοφλοξασίνη ήταν 44 mg/L, 91mg/L και 200mg/L αντίστοιχα.

Μεταβολισμός

Η λεβοφλοξασίνη μεταβολίζεται σε πολύ μικρή έκταση, οι μεταβολίτες είναι desmethyl-levofloxacin και η levofloxacin N-oxide. Αυτοί οι μεταβολίτες αντιστοιχούν με 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 από το πλάσμα ($t_{1/2}$: 6-8 ώρες) σχετικά αργά. Η απέκκριση είναι κυρίως νεφρική (> 85% της χορηγηθείσας δόσης).

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

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης επηρεάζεται από τη νεφρική βλάβη.

Όταν μειώνεται η νεφρική λειτουργία μειώνονται επίσης η νεφρική απέκκριση και κάθαρση ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνει, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί:

Clcr [ml/min]	<20	20-40	50-80
ClR [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [ώρες]	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 φύλλων έδειξαν μικρή έως οριακή διαφορά ανάλογα με το γένος στις φαρμακοκινητικές της λεβοφλοξασίνης. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι αυτή η διαφορά των γενών είναι κλινικής σημασίας.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**Οξεία τοξικότητα**

Οι μέσες τιμές LD50 που λαμβάνονται σε ποντικούς και αρουραίους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση λεβοφλοξασίνης κυμαίνονται από 250-400 mg/kg, στους σκύλους οι LD50 τιμές ήταν περίπου 200 mg/kg ενώ ένα στα δύο πειραματόζωα που έλαβαν αυτή τη δόση πέθαναν.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις τοξικότητας

Μελέτες διάρκειας ενός μηνός με ενδοφλέβια χορήγηση διεξήχθησαν σε αρουραίους (20, 60, 180 mg/kg/ημέρα) και πιθήκους (10, 25, 63 mg/kg/ημέρα) και μια μελέτη τριών μηνών σε αρουραίους (10, 30, 90 mg/kg/ημέρα). Τα επίπεδα που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες [«No Observed Adverse Effects Levels » (NOEL)] σε μελέτες με αρουραίους βρέθηκαν να είναι 20 και 30 mg/kg/ημέρα στην ενός μηνός και στην τριών μηνών μελέτη αντίστοιχα. Βρέθηκαν κρύσταλλοι στα ούρα και στις δύο μελέτες με δόσεις 20 mg/kg/ημέρα και άνω. Υψηλές δόσεις (180 mg/kg/ημέρα για ένα μήνα ή 30 mg/kg/ημέρα και άνω για τρεις μήνες) μειώνουν ελάχιστα την κατανάλωση φαγητού και το σωματικό βάρος. Αιματολογική εξέταση έδειξε μείωση των ερυθροκυττάρων και αύξηση των λευκοκυττάρων 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 νερού και ύδατος σ' αυτή τη δόση.

Τοξικότητα αναπαραγωγής

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 είναι τερατογόνος στους αρουραίους σε υψηλές από του στόματος δόσεις όπως 810 mg/kg/ημέρα ή σε υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις όπως 160 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν από του στόματος δόσεις μέχρι 50 mg/kg/ημέρα ή ενδοφλέβια έως 25

mg/kg/ημέρα.

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

Μεταλλαξιγόνο δράση

Η λεβοφλοξασίνη δεν προκαλεί γονιδιακή μετάλλαξη σε κύτταρα βακτηρίων ή θηλαστικών, αλλά *in vitro* προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες στα κύτταρα των πνευμόνων κινέζικων hamster (CHL) με ή παραπάνω από 100 μg/ml, απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. *In vivo* δοκιμασίες (μικροπύρην, ανταλλαγή αδελφών χρωματιδίων, μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA, θανατηφόρες δοκιμασίες) δεν έδειξαν μεταλλαξιγόνο δράση.

Φωτοτοξικότητα

Μελέτες σε ποντίκια μετά από του στόματος και μετά από ενδοφλέβιες δόσεις έδειξαν ότι η λεβοφλοξασίνη έχει φωτοτοξική δράση μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις. Η λεβοφλοξασίνη δεν έδειξε μεταλλαξιγόνο δράση με φωτομεταλλαξιγόνο μέθοδο και μειώθηκε η ανάπτυξη όγκων με φωτοκαρκινογόνο μέθοδο.

Καρκινογόνος δράση

Δεν παρουσιάστηκε καμία 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 πιο εμφανή σε νεαρά πειραματόζωα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος των εκδόχων:

Sodium chloride, Hydrochloric acid concentrated, Sodium hydroxide, Water for injection.

6.2. Ασυμβατότητες

Το ενέσιμο διάλυμα LE-VOF δεν πρέπει να αναμειγνύεται με ηπαρίνη και αλκαλικά διαλύματα (π.χ. ανθρακούχο νάτριο).

6.3. Διάρκεια ζωής

Χρόνος ζωής του ετοιμού προϊόντος: 36 μήνες

Χρόνος ζωής μετά την αποσυσκευασία : 3 ημέρες (σε συνθήκες εσωτερικού φωτισμού)

Χρόνος ζωής μετά τη διάτρηση του ελαστικού πώματος εισχώρησης : (βλ. 6.6).

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να προφυλάσσεται από το φως και να διατηρείται στη συσκευασία του.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν συσκευάζεται σε γυάλινη ή πλαστική, άχρωμη φιάλη των 100 ml κλεισμένη με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτανόλη. Η φιάλη φέρει ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Ανά μία η φιάλη συσκευάζεται σε κουτί από χαρτόνι και συνοδεύονται από οδηγία χρήσης.

6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Το ενέσιμο διάλυμα LE-VOF 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.

Ανάμειξη με άλλα διαλύματα για έγχυση:

Το ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση LE-VOF είναι συμβατό με τα ακόλουθα διαλύματα για έγχυση :

0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου

5% δεξτρόζη

2,5% δεξτρόζη σε διάλυμα Ringer

συνδυασμός διαλυμάτων για παρεντερική διατροφή (αμινοξέα, υδατάνθρακες, ηλεκτρολύτες).

Βλ. 6.2 για ασυμβατότητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

55261/23-9-2010