

1.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FLAXIDEL

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FLAXIDEL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο FLAXIDEL περιέχει ως δραστικό συστατικό λεβοφλοξασίνη ημιϋδρική που αντιστοιχεί σε 500 mg λεβοφλοξασίνη.

Για τα έκδοχα, βλ. λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Ανοιχτού χρώματος κιτρινωπά-λευκά έως κοκκινωπά-λευκά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, φέροντας χαραγή για διάτμηση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ενήλικες με ήπιες έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις τα δισκία FLAXIDEL ενδείκνυνται για τη θεραπεία των ακόλουθων βακτηριακών λοιμώξεων που οφείλονται σε μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη λεβοφλοξασίνη:

Λοιμώξεις του ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού:

- ◆ Οξεία παραρινοκολπίτιδα,
- ◆ Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας
- ◆ Πνευμονία της κοινότητας, εκτός της σοβαρής μορφής που απαιτεί παρεντερική θεραπεία
- ◆ Επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών συμπεριλαμβανόμενης της πυελονεφρίτιδας
- ◆ Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα
- ◆ Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία FLAXIDEL χορηγούνται μία ή δύο φορές ημερησίως. Η δοσολογία εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της λοίμωξης και την ευαισθησία του πιθανολογούμενου αιτιοπαθογόνου.

Διάρκεια της αγωγής

Η διάρκεια της αγωγής ποικίλλει ανάλογα με την πορεία της λοίμωξης (βλ. παρακάτω στον πίνακα). Όπως ισχύει γενικά με όλα τα αντιβιοτικά, η χορήγηση των δισκίων FLAXIDEL θα

πρέπει να συνεχίζεται το λιγότερο για 48 έως 72 ώρες αφότου ο ασθενής είναι άπυρετος ή υπάρχουν ενδείξεις εκρίζωσης των βακτηριδίων.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία FLAXIDEL πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, χωρίς να θρυμματίζονται, με επαρκή ποσότητα υγρών. Μπορούν να διαιρεθούν στη χαραγή που φέρουν ανάλογα με τη δοσολογία. Τα δισκία μπορούν να ληφθούν κατά τη διάρκεια ή μεταξύ των γευμάτων. Τα δισκία FLAXIDEL πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση αλάτων σιδήρου, αντιόξινων και σουκραλφάτης καθώς μπορεί να προκύψει μείωση της απορρόφησης (βλ. 4.5 "Αλληλεπιδράσεις").

Το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα συνιστάται για το FLAXIDEL:

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

Ένδειξη	Ημερήσιο δοσολογικό σχήμα (ανάλογα με τη σοβαρότητα)	Διάρκεια θεραπείας
Οξεία παραρινοκολπίτιδα	500 mg εφάπαξ ημερησίως	10-14 ημέρες
Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας	250 mg έως 500 mg εφάπαξ ημερησίως	7-10 ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας	500 mg μία ή δύο φορές ημερησίως	7-14 ημέρες
Επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών συμπεριλαμβανόμενης της πυελονεφρίτιδας	250 mg εφάπαξ ημερησίως	7-10 ημέρες
Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα	500 mg εφάπαξ ημερησίως	28 ημέρες
Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μοριών	250 mg εφάπαξ ημερησίως ή 500 mg μία ή δύο φορές ημερησίως	7-14 ημέρες

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

	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	μετά: 250 mg /24ωρο	μετά: 250 mg /12ωρο
19 - 10 ml/min	μετά: 125 mg /48ωρο	μετά: 125 mg /24ωρο	μετά: 125 mg /12ωρο
< 10 ml/min (συμπεριλαμβανόμενης της αιμοκάθαρσης και CAPD) 1	μετά: 125 mg /48ωρο	μετά: 125 mg /24ωρο	μετά: 125 mg /24ωρο

¹ Δεν 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

Τα δισκία FLAXIDEL δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται:

- ♦ σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη λεβοφλοξασίνη ή 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 εφήβους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης,
- ◆ κατά τη διάρκεια της κύησης,
- ◆ σε θηλάζουσες μητέρες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

Τενοντίτιδα και ρήξη 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 στην περίπτωση που υπόκεινται σε αγωγή με FLAXIDEL. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους αν εμφανίσουν συμπτώματα τενοντίτιδας.

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

Νόσος που σχετίζεται με το Clostridium difficile

Διάρροια, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρή, επιμένουσα ή και αιμορραγική, κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με δισκία FLAXIDEL μπορεί να είναι σύμπτωμα νόσου που σχετίζεται με *Clostridium difficile*, η σοβαρότερη μορφή της οποίας είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Αν υπάρχει υποψία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, πρέπει να διακόπτονται αμέσως τα δισκία FLAXIDEL και να χορηγούνται στους ασθενείς βοηθητικά μέτρα ± ειδική θεραπεία χωρίς καθυστέρηση (π.χ. από του στόματος χορήγηση βανκομυκίνης). Σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις αντενδείκνυνται τα προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα του εντέρου.

Ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς

Τα δισκία FLAXIDEL αντενδείκνυνται 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 συγχορηγείται 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 τους νεφρούς, χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του FLAXIDEL 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 εμφανιστεί φωτοευαισθησία.

Ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ανταγωνιστές της βιταμίνης K

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

Ψυχωσικές αντιδράσεις

Ψυχωσικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χορηγούνται 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 (βλ. 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Εάν 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 FLAXIDEL άλατα σιδήρου ή αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο ή πολυβιταμινούχα με ψευδάργυρο. Συνιστάται σκευάσματα που περιέχουν τα ανωτέρω να λαμβάνονται 2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση των δισκίων FLAXIDEL. Δεν έχει βρεθεί αλληλεπίδραση με ανθρακικό ασβέστιο.

Σουκραλαφάτη

Η βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων FLAXIDEL μειώνεται σημαντικά όταν συγχωρηγείται με σουκραλαφάτη. Αν ο ασθενής πρόκειται να λάβει σουκραλαφάτη και FLAXIDEL είναι καλύτερα να χορηγείται η σουκραλαφάτη 2 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου FLAXIDEL.

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 FLAXIDEL. 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 ό,τι 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 επιβεβαρυμένη νεφρική λειτουργία.

Κυκλοσπορίνη

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

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

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 Κ (π.χ. βαρφαρίνη). Συνεπώς θα πρέπει στους ασθενείς αυτούς να παρακολουθείται η πήξη του αίματος με (PT/INR) για τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Τροφή

Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση με την τροφή. Γι' αυτό τα δισκία FLAXIDEL μπορούν να χορηγηθούν χωρίς να επηρεάζονται από τη λήψη τροφής.

Άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Κλινικές φαρμακολογικές μελέτες διεξήχθησαν για να ερευνηθεί η πιθανότητα φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στη λεβοφλοξασίνη και τα κοινά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης δεν επηρεάζεται με τρόπο που να έχει κλινική σημασία όταν η λεβοφλοξασίνη συγχρηγείται με τα ακόλουθα φάρμακα: ανθρακικό ασβέστιο, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, ρανιτιδίνη.

Επειδή η συγχρηγήση άλλων κινολονών με αντιδιαβητικά από του στόματος έχει προκαλέσει υπογλυκαιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε περίπτωση συγχρηγήσής τους με το FLAXIDEL.

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, το FLAXIDEL 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, τα δισκία FLAXIDEL δεν πρέπει να χορηγούνται σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ζάλη/ίλιγγος, νωθρότητα, διαταραχές της όρασης) 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 την κυκλοφορία του προϊόντος.

Έχει 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 Σπάνιες Πολύ σπάνιες	: κνησμός, εξάνθημα, : κνίδωση, βρογχόσπασμος/δύσπνοια, : αγγειοοίδημα, υπόταση, αναφυλακτικού τύπου shock,
Μεμονωμένες περιπτώσεις	φωτοευαισθησία, : 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 παρουσιασθούν ακόμη και μετά την πρώτη δόση.

Γαστρεντερικό, μεταβολισμός

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

Νευρολογικό, ψυχιατρικές διαταραχές

Ασυνήθεις	: κεφαλαλγία, ζάλη/ ίλιγγος, 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

Σπάνιες Πολύ σπάνιες	ταχυκαρδία, υπόταση shock (αναφυλακτικού τύπου)
Μεμονωμένες περιπτώσεις	παράταση του διαστήματος QT (βλ. κεφ. 4.9)

Μυοσκελετικό

Σπάνιες	: αρθραλγία, μυαλγία, αλλοιώσεις στους τένοντες συμπεριλαμβανομένης της τενοντίτιδας (π.χ. Αχίλλειος τένοντας) (βλ. «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 (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
Μυϊκή αδυναμία, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερης σημασίας σε ασθενείς με βαριά μυασθένεια.	
Μεμονωμένες περιπτώσεις	: ραβδομύλυση

Ήπαρ, νεφροί

Συχνές	Ασυνήθεις Πολύ σπάνιες
--------	------------------------

: αύξηση των
ηπατικών ενζύμων
(π.χ. ALT/AST), :

αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της κρεατινίνης ορού,
: ηπατικές αντιδράσεις όπως ηπατίτιδα, οξεία νεφρική
ανεπάρκεια (π.χ. λόγω διάμεσης νεφρίτιδας).

Αίμα

Ασυνήθεις Σπάνιες Πολύ
σπάνιες Μεμονωμένες
περιπτώσεις
ηωσινοφιλία, λευκοπενία,
ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία,
ακοκκιοκυτταραιμία,
αιμολυτική αναιμία, πανκυτταροπενία.

Άλλες

Ασυνήθεις
Πολύ σπάνιες

: αδυναμία, υπερπλασία μυκήτων και ανάπτυξη άλλων
ανθεκτικών μικροοργανισμών, : αλλεργική πνευμονίτιδα,
πυρετός.

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

- * 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 καθώς επίσης και γαστρεντερικές αντιδράσεις όπως ναυτία και έλκη των βλεννογόνων.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να χορηγείται θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Εξαιτίας της πιθανότητας παράτασης του διαστήματος QT θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Για την προστασία του γαστρικού βλεννογόνου μπορούν να χορηγηθούν αντιόξινα. Η αιμοκάθαρση, συμπεριλαμβανόμενης 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 φθοριοκινολονών και είναι το S(-) εναντιομερές (εργαστηριακή μορφή) της ρακεμικής φαρμακευτικής ουσίας οφλοξασίνη.

Τρόπος δράσης

Η λεβοφλοξασίνη ως 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: < 2 mg/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. 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-θετικοί μικροοργανισμοί:

<i>Enterococcus faecalis</i> ¹	10-35%	Streptococci, ομάδας C και G	
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹ methi-S	0-30%	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ peni-I/S/R	
<i>Staphylococcus</i> αρνητικός στην κοαγκουλάση methi-S(1)		<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>			

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί:

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

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί:

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

Άλλοι μικροοργανισμοί:

<i>Chlamydia pneumoniae</i> ¹ <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>		<i>Legionella pneumophila</i> ¹ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¹ <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
---	--	--	--

Ενδιάμεσης ευαισθησίας

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί:	Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί:
	<i>Burkholderia cepacia</i>

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί:

<i>Bacteroides ovatus</i> <i>Bacteroides thetaiotamicron</i>		<i>Bacteroides vulgatus</i> <i>Clostridium difficile</i>	
--	--	--	--

Ανθεκτικοί

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί:		<i>Staphylococcus</i> αρνητικός στην κοαγκουλάση methi-R	
<i>Staphylococcus aureus</i> methi-R			

¹η κλινική αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες.

²(ποσοστό 20% αφορά στην Ισπανία και Πορτογαλία)

Άλλες πληροφορίες

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

Επίκτητη αντοχή με λεβοφλοξασίνη έχει πρόσφατα καταγραφεί στο 1997: - *S.*

pneumoniae: Γαλλία < 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 50-600 mg. Η τροφή έχει μικρή επίδραση στην απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης.

Κατανομή:

Περίπου το 30-40% της λεβοφλοξασίνης δεσμεύεται με τις πρωτείνες 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. Σταθεροποιημένη 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

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον πνευμονικό ιστό μετά από του στόματος χορήγηση 500 mg 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 φουσαλίδων

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης στο υγρό των φουσαλίδων είναι περίπου 4,0 και 6,7 μg/ml και επιτυγχάνονται 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση ακολουθώντας 3ήμερη αγωγή με 500 mg μια ή δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Η λεβοφλοξασίνη έχει πτωχή διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Διείσδυση στον προστατικό ιστό

Μετά την από του στόματος χορήγηση 500 mg λεβοφλοξασίνης εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες, οι μέσες συγκεντρώσεις στον προστατικό ιστό ανέρχονται σε 8,7 μg/g, 8,2 μg/g και 2 μg/g, αντίστοιχα ύστερα από 2 ώρες, 6 ώρες και 24 ώρες. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης στον προστάτη έναντι του πλάσματος είναι 1,84.

Συγκέντρωση στα ούρα

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

Μεταβολισμός:

Η λεβοφλοξασίνη μεταβολίζεται σε πολύ μικρή έκταση, οι μεταβολίτες είναι η 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 χορήγησης 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 η κάθαρση ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνει, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί:

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 στις φαρμακοκινητικές της λεβοφλοξασίνης. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι αυτή η διαφορά των γενών είναι κλινικής σημασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Οι μέσες τιμές LD_{50} μετά από του στόματος χορήγηση λεβοφλοξασίνης σε ποντικούς και αρουραίους κυμαίνονται από 1.500-2.000 mg/kg.

Η από του στόματος χορήγηση 500 mg/kg σε πιθήκους εκτός από έμετο είχε μικρή επίδραση.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις τοξικότητας

Διεξήχθησαν μελέτες υπερκορεσμού διάρκειας ενός έως έξι μηνών σε αρουραίους και πιθήκους. Η δοσολογία ήταν 50, 200, 800 mg/kg/ημέρα και 20, 80, 320 mg/kg/ημέρα για ένα και έξι μήνες στους αρουραίους και 10, 30, 100 mg/kg/ημέρα και 10, 25, 62,5 mg/kg/ημέρα για ένα και έξι μήνες στους πιθήκους.

Σημεία αντίδρασης στη θεραπεία ήταν ελάχιστα στους αρουραίους με μικρές επιδράσεις αρχικά στα 200 mg/kg/ημέρα και πάνω, μειώνοντας την κατανάλωση τροφής και αλλάζοντας ελάχιστα τις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους. Το επίπεδο που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (NOEL) σε αυτές τις μελέτες συμπεραίνεται ότι είναι 200 και 20 mg/kg/ημέρα μετά από ένα και έξι μήνες, αντίστοιχα.

Η τοξικότητα μετά από του στόματος χορήγηση σε πιθήκους ήταν ελάχιστη με μείωση του σωματικού βάρους στα 100 mg/kg/ημέρα μαζί με σιελόρροια, διάρροια και μείωση του pH των ούρων σε κάποια ζώα σε αυτή τη δόση. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα σε μελέτη έξι μηνών. Τα NOELs συμπεραίνεται ότι ήταν 30 και 62,5 mg/kg/ημέρα μετά από ένα και έξι μήνες, αντίστοιχα.

Τα επίπεδα που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες [«No Observed Adverse Effects Levels» (NOEL)] σε μελέτες έξι μηνών βρέθηκαν να είναι 20 και 62,5 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και τους πιθήκους, αντίστοιχα.

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 ως 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 (μικροπύρνα, ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων, 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 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

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία FLAXIDEL 500 mg περιέχουν τα ακόλουθα έκδοχα για βάρος 630 mg.

Πυρήνας δισκίου:

Crospovidone

Methylhydroxypropylcellulose

Cellulose macrocrystalline Sodium

stearyl fumarate

Επικάλυψη:

Methylhydroxypropylcellulose

Titanium dioxide (E 171)

Talc

Macrogol 8000

Iron oxide (yellow) (E 172) Iron

oxide (red) (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος Καμιά

ιδιαίτερη οδηγία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από PVC φύλλο αλουμινίου: Το καθένα με 5 επικαλυμμένα δισκία.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Η χαραγή επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3776/21.01.2005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

- **Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:**

17.02.1999

- **Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας:**

21.01.2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19.05.2008