

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meflocid™ 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 comprimat filmat conține:

substanța activă: levofloxacină 500 mg (sub formă de levofloxacină hemihidrat 512,46 mg);

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Meflocid™ este indicat la adulți, pentru tratamentul următoarelor infecții ușoare sau moderate, provocate de microorganisme sensibile la levofloxacină:

- sinuzite acute;
- exacerbări ale bronșitelor cronice;
- pneumonie comunitară;
- infecții complicate ale tractului urinar, incluzând pielonefrite;
- prostatită bacteriană cronică;
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi.

4.2 Doze și mod de administrare

Meflocid™ se administrează o dată sau de două ori pe zi. Doza depinde de tipul și severitatea infecției și de sensibilitatea microorganismului patogen suspectat.

Durata tratamentului

Durata tratamentului variază în funcție de evoluția bolii (vezi tabelul de mai jos).

Mod de administrare

Se administrează pe cale orală. Comprimatele de Meflocid™ trebuie înghițite întregi, fără a fi zdrobite, cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimatele pot fi divizate de-a lungul liniei mediane

pentru ajustarea dozei. Administrarea se poate face cu cel puțin 1 oră înainte de mese sau peste 2 ore după mese. Meflocid™ se va administra cu cel puțin 2 ore înainte de sau după administrarea de săruri de fer, antiacide sau sucralfat, deoarece absorbția poate fi redusă.

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

Indicație	Schema terapeutică zilnică (în funcție de severitate)	Durata tratamentului
Sinuzite acute	500 mg o dată pe zi	10-14 zile
Exacerbări ale bronșitelor cronice	250-500 mg o dată pe zi	7-10 zile
Pneumonie comunitară	500 mg o dată sau de două ori pe zi	7-14 zile
Infecții complicate ale tractului urinar, incluzând pielonefrite	250 mg o dată pe zi	7-10 zile
Prostatită bacteriană cronică	500 mg o dată pe zi	28 zile

	zi	
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi	250 mg o dată pe zi sau 500 mg o dată pe zi sau de două ori pe zi	7-14 zile

Tabelului de dozare, care este prezentat mai sus este valabil pentru pacienții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență renală: este necesară ajustarea dozei.

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.

4.3 Contraindicații

Mefloclid™ nu trebuie utilizat:

- la pacienți cu hipersensibilitate la levofloxacină, alte chinolone sau 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;
- în timpul sarcinii;
- la femei care alăptează.

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Infecțiile nozocomiale cu *P. aeruginosa* pot necesita terapie combinată.

Tendinite și rupturi ale tendoanelor

Tendinita poate apărea rar. Tendonul lui Achile este cel mai frecvent implicat și se poate ajunge la ruptura lui. Riscul de tendinită și ruptură a tendonului este crescut la vârstnici și la pacienții cărora li se administrează corticosteroizi. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a acestor pacienți, dacă li se prescrie Mefloclid™. Toți pacienții trebuie să fie consultați de medicul lor dacă prezintă simptome de tendinită. Dacă se suspectează tendinita, tratamentul cu Mefloclid™ trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat (de exemplu, imobilizare) pentru tendonul afectat.

Boală asociată cu infecția cu *Clostridium difficile*

Diareea apărută în cursul sau după tratamentul cu Mefloclid™ (inclusiv la câteva săptămâni după tratament), în special dacă este severă, persistentă și/sau sanguinolentă, poate reprezenta simptomul bolii asociate cu infecția cu *Clostridium difficile* (BACD) care, în forma sa cea mai severă este reprezentată de colita pseudomembranoasă. Dacă se suspectează colita pseudomembranoasă, tratamentul cu Mefloclid™ 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

Mefloclid™ este contraindicat la pacienții cu antecedente de epilepsie și, similar altor chinolone, trebuie administrat cu deosebită precauție la pacienții predispuși la convulsii, cum sunt pacienții cu leziuni preexistente ale sistemului nervos central, tratați concomitent cu fenbufen și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene similare sau cu medicamente care scad pragul convulsivant, cum este teofilina. În caz de crize convulsive, tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt.

Pacienți cu deficit de glucozo-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 chinolone și, ca urmare, levofloxacină trebuie utilizată cu precauție.

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece levofloxacina este excretată, în principal, pe cale renală, doza de Meflocid™ trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală.

Reacții de hipersensibilitate

Levofloxacina poate produce reacții de hipersensibilitate grave, potențial letale (de exemplu, edem angioneurotic până la șoc anafilactic), ocazional chiar după administrarea primei doze. 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 chinolonelor, 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.

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 asociere cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarina), testele de coagulare trebuie monitorizate în cazul administrării concomitent a acestor medicamente.

Reacții psihotice

Reacții psihotice au fost raportate la pacienții care 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. În cazul în care pacientul prezintă astfel de reacții, administrarea levofloxacinei trebuie întreruptă și instituite măsuri adecvate. Se recomandă precauție în cazul în care levofloxacina trebuie utilizată la pacienți psihotici sau cu antecedente de afecțiuni psihice.

Prelungirea intervalului QT

Administrarea fluorochinolonelor, inclusiv levofloxacinei, 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, antidepresive triciclice, macrolide);
- dezechilibre electrolitice necorectate (de exemplu, hipokaliemie, hipomagneziemie);
- vârstnici;
- afecțiuni cardiace (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie).

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu fluorochinolone, inclusiv levofloxacină, a fost raportată neuropatie periferică senzitivă sau senzitivo-motorie, care poate avea un debut rapid. Administrarea de levofloxacină trebuie întreruptă, dacă pacientul prezintă simptome de neuropatie, pentru a preveni dezvoltarea unei afecțiuni ireversibile.

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 levofloxacinei, au fost raportate cazuri de necroză hepatică evoluând până la insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe, de exemplu, sepsis. Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului dacă apar semne și simptome de

afectare hepatică, cum sunt anorexia, icterul, urina hiperchromă, pruritul sau sensibilitatea abdominală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Săruri de fer, antiacide conținând magneziu sau aluminiu

Absorbția levofloxacinii este semnificativ redusă dacă levofloxacina se administrează concomitent cu săruri de fer sau antiacide conținând magneziu sau aluminiu. Se recomandă ca preparatele care conțin cationi bivalenți sau trivalenți, cum sunt sărurile de fer sau antiacidele conținând magneziu sau aluminiu, să nu se administreze timp de 2 ore înainte de sau după administrarea levofloxacinii. Nu s-au evidențiat interacțiuni cu carbonatul de calciu.

Sucralfat

Biodisponibilitatea levofloxacinii este semnificativ redusă dacă se administrează concomitent cu sucralfat. Dacă pacientului trebuie să i se administreze concomitent levofloxacină și sucralfat, se recomandă administrarea sucralfatului la 2 ore după administrarea comprimatelor de levofloxacină.

Teofilină, fenbufen sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene asemănătoare

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, medicamente 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 levofloxacinii. Clearance-ul renal al levofloxacinii a fost redus de cimetidină (24%) și probenecid (34%). Aceasta se datorează faptului că ambele medicamente sunt capabile să blocheze secreția tubulară renală a levofloxacinii. 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 levofloxacina 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 levofloxacinii 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 levofloxacinii asupra altor medicamente

Ciclosporină

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

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.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Levofloxacina, similar altor fluoroquinolone, trebuie 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).

4.6 Administrarea în sarcină și perioada de alăptare

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, levofloxacină nu trebuie utilizată la gravide.

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, levofloxacină nu trebuie utilizată la femeile care alăptează.

4.7 Influența asupra capacității de a conduce vehicule și de a manevra utilaje

Anumite reacții adverse (de exemplu, amețeli/vertij, somnolență, tulburări de vedere), pot afecta capacitatea de concentrare și reacție a pacientului și, ca urmare, pot reprezenta un risc în situațiile în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu, la conducerea unui vehicul sau la folosirea unui utilaj).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse de mai jos sunt descrise în funcție de clasa de sisteme și organe MedDRA.

Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$)

Foarte rare ($\leq 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate 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.

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

Cu frecvență necunoscută: hipersensibilitate.

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie.

Foarte rare: hipoglicemie, în special la pacienți cu diabet zaharat.

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, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: amețeli, cefalee, somnolență.

Rare: convulsii, tremor, parestezii.

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: interval QT prelungit pe electrocardiogramă.

Tulburări vasculare

Rare: hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: bronhospasm, dispnee.

Foarte rare: pneumonită alergică.

Tulburări gastrointestinale

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: icter și leziuni hepatice severe, inclusiv cazuri de insuficiență hepatică acută, în special la pacienții cu afecțiuni preexistente severe.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii, prurit.

Rare: urticarie.

Foarte rare: edem angioneurotic, reacție de fotosensibilitate.

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, inclusiv tendinită (de exemplu, la nivelul tendonului lui Achile), artralgie, mialgie.

Foarte rare: ruptura tendonului. 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.

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

Mai puțin frecvente: astenie.

Foarte rare: febră.

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

Alte reacții adverse care au fost asociate cu administrarea de fluoroquinolone 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. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil

pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

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 conștiență și crize convulsive, prelungirea intervalului QT, precum reacții gastrointestinale așa ca greață și eroziuni ale mucoasei.

În caz de supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic. Trebuie efectuată monitorizarea ECG, datorită posibilității de prelungire a intervalului QT. Antiacide pot fi folosite pentru protecția mucoasei gastrice.

Hemodializa, inclusiv dializa peritoneală și CAPD, nu sunt eficiente pentru eliminarea levofloxacinii 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 fluorochinolonă, levofloxacina acționează la nivelul complexului ADN-girază și topoizomerazei IV.

Valori critice

Limitele preliminare ale concentrației minime inhibitorii recomandate de NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) pentru levofloxacină, care separă germenii sensibili de cei moderat sensibili și pe aceștia din urmă de germenii rezistenți, sunt: sensibili ≤ 2 mg/l, rezistenți ≥ 8 mg/l.

Spectru antibacterian

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate, astfel încât informațiile locale sunt mai utile, mai ales atunci când trebuie tratate infecții severe.

De aceea, informațiile prezentate mai jos servesc numai drept ghid orientativ al probabilității ca microorganismele enumerate să fie sensibile la levofloxacină sau nu. Numai microorganismele relevante pentru indicațiile clinice menționate sunt prezentate mai jos.

<u>Spectru antibacterian <i>in vitro</i> – Clasificare cu intervalul european de rezistență, acolo unde se știe că acesta variază</u>	
Microorganisme sensibile	
Aerobi Gram-pozitiv	
<i>Enterococcus faecalis</i> ¹	10-35%
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹ sensibil la meticilină	
<i>Staphylococcus coagulazo-negativ</i> sensibil la meticilină	0-30%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
<i>Streptococci</i> , de grup C și G	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ sensibil, moderat sensibil sau rezistent la penicilină	
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹	
Aerobi Gram-negativ	

<i>Acinetobacter baumannii</i> ¹	40%
<i>Citrobacter freundii</i> ¹	7%
<i>Eikenella corrodens</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	30%
<i>Enterobacter agglomerans</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹	7%
<i>Escherichia coli</i> ¹	0-20% ²
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ sensibil sau rezistent la ampicilină	
<i>Haemophilus para-influenzae</i> ¹	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ¹	<5 -10%
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ β+ / β-	
<i>Morganella morganii</i> ¹	5%
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Proteus mirabilis</i> ¹	0-15%
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia rettgeri</i>	
<i>Providencia stuartii</i>	35%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	10-50%
<i>Serratia marcescens</i> ¹	7%
Anaerobi	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
Altele	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ¹	
<i>Chlamydophila psittaci</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Legionella pneumophila</i> ¹	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¹	
<i>Mycoplasma hominis</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Microorganisme moderat sensibile	
Aerobi Gram-pozitiv:	
<i>Staphylococcus hemolyticus</i> rezistent la meticilină	
Aerobi Gram-negativ:	
<i>Burkholderia cepacia</i>	
Anaerobi:	
<i>Bacteroides ovatus</i>	
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i>	
<i>Bacteroides vulgatus</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
Microorganisme rezistente	
Aerobi Gram-pozitiv	

<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină
<i>Staphylococcus</i> coagulazo-negativ rezistent la meticilină

¹Eficacitatea levofloxacinii a fost demonstrată în studii clinice

² 20% în Spania și Portugalia

Alte informații

Mecanismul principal al rezistenței se datorează mutației girazei A. *In vitro*, există o rezistență încrucișată între levofloxacină și alte fluorochinolone.

Rezistența dobândită a fost recent studiată în 1997:

- *Streptococcus pneumoniae*: Franța ≤ 1%

- *Haemophilus influenzae*: rar.

Datorită mecanismelor de acțiune, în general, nu există rezistență încrucișată între levofloxacină și alte clase de chimioterapice antibacteriene.

Infecțiile nozocomiale cu *Pseudomonas aeruginosa* pot necesita terapie combinată.

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%. Levofloxacină are o farmacocinetică liniară în intervalul cuprins între 50 și 600 mg. Alimentația influențează în mică măsură absorbția levofloxacinii.

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.

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 - 49	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 orală de levofloxacină s-au situat între 1500-2000 mg/kg.

Administrarea de 500 mg / kg p.o. la maimuțe a indus efecte minime, cu excepția de vărsături. **Toxicitate după doze repetate**

Au fost efectuate studii cu durata de o lună și șase luni prin gavaj la șobolani și maimuță. Dozele au fost 50, 200, 800 mg/kg/zi și 20, 80, 320 mg/kg/zi cu durata de o lună și șase luni la șobolani și 10, 30, 100 mg/kg/zi și 10, 25, 62.5 mg/kg/zi cu durata de o lună și șase luni la maimuță. Semnele de reacție la tratament au fost minore la șobolan, cu efecte ușoare, în principal, la 200 mg / kg / zi și peste la reducerea consumului de alimente și modificarea ușoară a parametrilor hematologici și biochimici. Dozele la care nu se observă nici o reacție adversă (NOEL) s-au dovedit a fi 200 respectiv 20 mg/kg și zi în studiile efectuate cu durata de o lună, respectiv șase luni.

Toxicitatea după administrare orală la maimuță a fost minimă cu greutate corporală redusă la 100 mg / kg / zi, împreună cu salivarea, diaree și scăderea pH-ului urinar la unele animale, la această doză. Nici un efect toxic nu a fost observat în studiul de 6 luni. NOEL s-au dovedit a fi 30 respectiv 62,5 mg/kg și zi în studiile efectuate cu durata de o lună, respectiv șase luni.

În studiile de șase luni NOELS au fost concludente pentru 20 și 62,5 mg/kg/zi la șobolan și maimuță, respectiv.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Levofloxacină nu a determinat nici o modificare a fertilității la șobolani, atunci când s-au administrat oral doze de până la 360 mg/kg și zi sau intravenos până la 100 mg/kg și zi.

Levofloxacină administrată oral la șobolani în doze de până la 810 mg/kg și zi sau intravenos în doze de peste 160 mg/kg și zi nu a fost teratogenă.

Nu s-a observat niciun efect teratogen în urma administrării orale la iepuri a unor doze de până la 50 mg/kg și zi sau ca urmare a administrării intravenoase a unor doze de până la 25 mg/kg și zi.

La șobolani, doza cea mai mare a crescut mortalitatea fetală și maturizarea întârziată a coincis cu toxicitatea maternă.

Genotoxicitate

Levofloxacina nu a indus mutații genetice la nivelul celulelor bacteriene sau de mamifer, dar a indus in vitro aberații cromozomiale la nivelul celulelor din plămânu 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 levofloxacina are activitate fototoxică numai la doze foarte mari. Levofloxacina 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).

Toxicitatea la nivelul articulațiilor

Împreună cu alte fluorochinolone, levofloxacina a prezentat efecte asupra cartilagiilor (formare de vezicule și cavități) la șobolani și câini. Aceste constatări au fost mai evidente la animalele tinere

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Nucleul: celuloză microcristalină, cros повідonă, hidroxipropilmetilceluloză, stearil fumarat de sodiu.

Filmul: alcool polivinilic, dioxid de titan, PEG 3350, talc.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Câte 7 comprimate în blister PVC/PVDC-Aluminiu. Câte 1 blister în cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE

DROGSAN İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş., Turicia

Oğuzlar mahallesi 1370. Sokak 7/3

06520 Balgat- ANKARA

Tel: 0312 2877410

Fax: 0312 2876115

8. NUMĂRUL(E) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

20692

9. DATA AUTORIZĂRII

28.05.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2016