

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meflocid 500 mg/100 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține levofloxacină 5 mg.

Fiecare 100 ml soluție perfuzabilă conțin levofloxacină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție transparentă, de culoare galben-deschisă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

La adulții pentru care se consideră adecvat tratamentul parenteral, Meflocid soluție perfuzabilă este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții determinate de microorganisme sensibile la levofloxacină:

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Meflocid se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, o dată sau de două ori pe zi. Doza depinde de tipul și severitatea infecției și de sensibilitatea microorganismului patogen suspectat. În general, este posibil să se treacă, după câteva zile, de la terapia intravenoasă inițială la terapia orală (comprimate de levofloxacină de 250 sau 500 mg), în funcție de starea pacientului. Datorită bioechivalenței dintre formele orală și parenterală, se pot utiliza aceleași doze.

Durata tratamentului

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

Mod de administrare

Meflocid se va administra numai în perfuzie intravenoasă lentă; se va administra o dată sau de două ori pe zi. Durata perfuziei trebuie să fie de minimum 30 minute pentru 250 mg sau 60 minute pentru 500 mg Meflocid (vezi pct. 4.4). Este posibil, după câteva zile, să se treacă de la administrarea parenterală la administrarea orală în aceleași doze, în funcție de starea pacientului.

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

Doze

Mai jos sunt prezentate recomandările privind dozarea pentru Meflocid:

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

Indicație	Schema terapeutică zilnică (in funcție de severitate)
Pneumonie comunitară	500 mg o dată sau de două ori pe zi
Infecții complicate ale tractului urinar, incluzând pielonefrite	250 mg ¹ o dată pe zi
Prostatită bacteriană cronică	500 mg o dată pe zi
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi	500 mg de două ori pe zi

¹ Trebuie luată în considerare creșterea dozei în cazul infecțiilor severe.

Grupe speciale de pacienți

Doze pentru pacienți cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/min)

	Schema terapeutică		
	250 mg/24 ore	500 mg/24 ore	500 mg/12 ore
Clearance-ul creatininei	<i>prima doză:</i> 250 mg	<i>prima doză:</i> 500 mg	<i>prima doză:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>apoi:</i> 125 mg/24 ore	<i>apoi:</i> 250 mg/24 ore	<i>apoi:</i> 250 mg/12 ore
19-10 ml/min	<i>apoi:</i> 125 mg/48 ore	<i>apoi:</i> 125 mg/24 ore	<i>apoi:</i> 125 mg/12 ore
< 10 ml/min (incluzând hemodializa și CAPD) ¹	<i>apoi:</i> 125 mg/48 ore	<i>apoi:</i> 125 mg/24 ore	<i>apoi:</i> 125 mg/24 ore

¹ Nu sunt necesare doze suplimentare după hemodializă sau dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD).

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.

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Meflocid este contraindicat la copii sau adolescenți în perioada de creștere (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Meflocid soluție perfuzabilă 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

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

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

Durata perfuziei

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

Tendinite și rupturi ale tendoanelor

Tendinita poate apărea rar. Tendonul lui Achile este cel mai frecvent implicat și se poate ajunge la ruptura lui. 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 Meflocid. Toți pacienții trebuie să fie consultați de medicul lor dacă prezintă simptome de tendinită. Dacă se suspectează tendinita, tratamentul cu Meflocid 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 Meflocid soluție perfuzabilă (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 Meflocid 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

Meflocid 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 (vezi pct. 4.5). 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, levofloxacina 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 (vezi pct. 4.2).

Reacții de hipersensibilitate

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

Hipoglicemie

Similar tuturor 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. (vezi pct. 4.8).

Prevenirea fotosensibilizării

Deși fotosensibilizarea este foarte rară în cazul levofloxacină, 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 (vezi pct. 4.5).

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 (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacientul prezintă astfel de reacții, administrarea levofloxacină trebuie întreruptă și instituite măsuri adecvate. Se recomandă precauție în cazul în care levofloxacină trebuie utilizată la pacienți psihotici sau cu antecedente de afecțiuni psihice.

Prelungirea intervalului QT

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

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

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

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu fluoroquinolone, 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 levofloxacinii, 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 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului dacă apar semne și simptome de afectare hepatică, cum sunt anorexia, icterul, urina hiperchromă, pruritul sau sensibilitatea abdominală.

Acest medicament conține 15,4 mmol sodiu pe doză (100 ml). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Meflocid

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 levofloxacină este administrată concomitent cu medicamente care afectează secreția tubulară renală, cum sunt probenecidul și cimetidina, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Alte informații importante

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

Efectul Meflocid asupra altor medicamente

Ciclosporină

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

Antagoniști ai vitaminei K

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

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Levofloxacina, similar altor fluorochinolone, trebuie 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, antidepressivele triciclice, macrolidele) (vezi pct. 4.4 – Prolungirea intervalului QT).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

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

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

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

Reacțiile adverse 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 (vezi pct. 4.4).

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

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

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie.

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

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: nervozitate, insomnie.

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

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

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: amețeli, cefalee, somnolență.

Rare: convulsii, tremor, 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 (vezi pct. 4.4 și pct. 4.9).

Tulburări vasculare

Frecvente: flebită.

Rare: hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: bronhospasm, dispnee.

Foarte rare: pneumonită alergică.

Tulburări 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 (vezi pct. 4.4).

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 (vezi pct. 4.4), inclusiv tendinită (de exemplu, la nivelul tendonului lui Achile), artralgie, mialgie.

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

Cu frecvență necunoscută: rabdomioliză.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: creatininemie crescută.

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

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: reacție la nivelul locului perfuziei.

Mai puțin frecvente: astenie.

Foarte rare: febră.

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

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

- simptome extrapiramidale și alte tulburări de coordonare musculară;
- vasculite de hipersensibilitate;
- crize de porfirie la pacienți cu porfirie.

Raportarea reacțiilor adverse

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 conștiință și crize convulsive, prelungirea intervalului QT.

În caz de supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic. Trebuie efectuată monitorizarea ECG, datorită posibilității de prelungire a intervalului QT.

Hemodializa, inclusiv dializa peritoneală și CAPD, nu sunt eficiente pentru eliminarea levofloxacinei din organism. Nu există antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

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

Mecanism de rezistență

Principalul mecanism de rezistență este datorat unei mutații *gyr-A*. *In vitro*, există o rezistență încrucișată între levofloxacină și alte fluorochinolone.

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

Valori critice

Valorile critice ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină, care separă microorganismele sensibile de cele intermediar sensibile și pe cele intermediar

sensibile de cele rezistente, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru testarea CMI (mg/l).

Valori critice clinice ale CMI recomandate de EUCAST pentru levofloxacină (2006-06-20):

Agentul patogen	Sensibil	Rezistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> ²	≤1 mg/l	>1 mg/l
Valori critice care nu depind de specie ³	≤1 mg/l	>2 mg/l

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

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

³ Valorile critice care nu depind de specie au fost determinate, în principal, pe baza datelor de farmacocinetică/farmacodinamie și sunt independente de distribuția valorilor CMI pentru specii specifice.

Ele sunt utilizate numai în cazul speciilor cărora nu li s-a definit o valoare critică cu specificitate de specie și nu sunt utilizate pentru speciile în cazul cărora nu se recomandă testarea sensibilității sau despre care nu există dovezi suficiente că aceea specie în cauză este o țintă bună (*Enterococcus*, *Neisseria*, anaerobi gram-negativ).

Valorile critice ale CMI pentru levofloxacină recomandate de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, cunoscut anterior ca NCCLS), care separă microorganismele sensibile de cele intermediar sensibile și pe cele intermediar sensibile de cele rezistente, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru testarea CMI (μg/ml) sau testarea prin difuzie pe disc (diametrul zonei [mm] la utilizarea unui disc de levofloxacină de 5 μg).

Valorile critice pentru CMI și difuzie pe disc recomandate de CLSI pentru levofloxacină (M100-S17, 2007):

Agent patogen	Sensibil	Rezistent
Enterobacteriaceae	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
Non Enterobacteriaceae	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤2 μg/ml ≥17 mm	≥8 μg/ml ≤13 mm
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 μg/ml ≥19 mm	≥4 μg/ml ≤15 mm

<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> ¹	≤2 µg/ml ≥17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
<i>Beta-haemolytic</i> <i>Streptococcus</i>	≤2 µg/ml ≥17 mm	≥8 µg/ml ≤13 mm
¹ Absența sau apariția rară a unor tulpini rezistente împiedică definirea oricărei categorii rezultate să fie alta decât «sensibilă». Pentru tulpinile ale căror rezultate sugerează o categorie de tip «insensibil», rezultatele testărilor pentru identificarea organismului și a sensibilității antibacteriene trebuie confirmate de către un laborator de referință care utilizează metoda de diluție de referință CLSI.		

Spectru antibacterian

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

Specii sensibile frecvent
Aerobi Gram-pozitiv
<i>Staphylococcus aureus</i> * sensibil la meticilină
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Streptococci, grup C și G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Aerobi Gram-negativ
<i>Burkholderia cepacia</i> \$
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Haemophilus para-influenzae</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
Anaerobi
<i>Peptostreptococcus</i>
Altele
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> *
<i>Chlamydophila psittaci</i>

<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i> *
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă
Aerobi Gram-pozitiv
<i>Enterococcus faecalis</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> * rezistent la meticilină
<i>Staphylococcus spp.</i> coagulazo-negativ
Aerobi Gram-negativ
<i>Acinetobacter baumannii</i> *
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter agglomerans</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Morganella morganii</i> *
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Serratia marcescens</i> *
Anaerobi
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides ovatus</i> [§]
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i> [§]
<i>Bacteroides vulgatus</i> [§]
<i>Clostridium difficile</i> [§]

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

§ Sensibilitate intermediară naturală

Alte informații

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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 dimetil-levofloxacină și N-oxid levofloxacină. Acești metaboliți reprezintă < 5% din doza excretată în urină. Levofloxacină este stabilă din punct de vedere stereochimic și nu suferă inversiune chirală.

Eliminare

După administrarea orală și intravenoasă, levofloxacină este eliminată din plasmă relativ lent ($T_{1/2}$: 6-8 ore). Excreția se produce, în principal, pe cale renală (> 85% din doza administrată).

Nu există diferențe majore de farmacocinetică a levofloxacină între administrarea intravenoasă și cea orală, ceea ce sugerează că administrarea orală și cea intravenoasă sunt interschimbabile.

Liniaritate

Levofloxacină respectă o farmacocinetică lineară la doze de la 50 până la 600 mg.

Subiecți cu insuficiență renală

Farmacocinetica levofloxacină este afectată de insuficiența renală. Odată cu scăderea funcției renale, eliminarea renală și clearance-ul scad și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește, după cum se arată în tabelul de mai jos:

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doză unică

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

Toxicitate după doze repetate

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

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

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

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Levofloxacina 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.

Levofloxacina 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 durată 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 fluoroquinolone, levofloxacină a prezentat efecte asupra cartilajilor (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

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu

Acid clorhidric (pentru pH 4.8)

Apă pentru injecții.

Concentrația Na⁺: 154 mmol/l.

6.2 Incompatibilități

Meflocid nu trebuie amestecat cu heparină sau soluții alcaline (de exemplu, bicarbonat de sodiu).

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în uz reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Perioada de valabilitate după îndepărtarea ambalajului secundar: 3 zile (în condiții de iluminat artificial).

Perioada de valabilitate după perforarea dopului din cauciuc: vezi pct. 6.6

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

Înainte de administrare, medicamentul trebuie inspectat vizual pentru observarea eventualelor particule și modificări de culoare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, lipsite de particule.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Câte 100 ml în flacon de sticlă de tip I închis cu dop de cauciuc și capac de sigilare din aluminiu. Câte 1 flacon în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Meflocid soluție perfuzabilă trebuie utilizat imediat după perforarea dopului din cauciuc (în decurs de 3 ore), pentru a preveni orice contaminare bacteriană. În timpul perfuzării, nu este necesară protejarea de lumină.

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

Amestecul cu alte soluții perfuzabile:

Meflocid soluție perfuzabilă este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile:

- soluție de clorură de sodiu 0,9%;
- dextroză 5%;
- dextroză-Ringer 2,5%.

Soluții combinate pentru nutriția parenterală (aminoacizi, carbohidrați, electroliți).
Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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 CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

20802

9. DATA AUTORIZĂRII

25.06.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2016.