

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

FLEXID / ФЛЕКСИД 5 mg/ml раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор за инфузија содржи 5 mg левофлоксацин во форма на левофлоксацин хемихидрат.

50 ml раствор за инфузија содржи 250 mg левофлоксацин во форма на левофлоксацин хемихидрат.

100 ml раствор за инфузија содржи 500 mg левофлоксацин во форма на левофлоксацин хемихидрат.

Помошни супстанции:

1 ml раствор за инфузија содржи 0,15 mmol (3,5 mg) натриум (во форма на хлорид).

50 ml раствор за инфузија содржат 7,7 mmol (177,1 mg) натриум (во форма на хлорид).

100 ml раствор за инфузија содржат 15,4 mmol (354,2 mg) натриум (во форма на хлорид).

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инфузија

Бистар зеленкасто-жолт раствор за инфузија без присуство на честички.

pH на растворот за инфузија изнесува приближно 4.8.

Осмоларноста на растворот за инфузија изнесува 280-340 mosml/kg.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Флексид 5 mg/ml, раствор за инфузија е наменет за терапија на следниве инфекции, кај возрасни лица (видете делови 4.4 и 5.1):

- Пневмонија стекната во вонболнички услови;
- Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива;



За горенаведените инфекции, Флексид 5 mg/ml, раствор за инфузија треба да се користи само кога се смета за несоодветна употребата на антибактериски агенси, кои вообичаено се препорачуваат за иницијална терапија на тие инфекции.

- Пиелонефритис и комплицирани инфекции на уринарниот систем (видете дел 4.4);
- Хроничен бактериски простатитис;
- Инхалационен антракс: постекспозициона профилакса и куративна терапија (видете дел 4.4).

Потребно е следење на официјалните водичи за соодветна употреба на антибиотици.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Флексид 5 mg/ml, раствор за инфузија, треба да се дава во вид на **спора** интравенска инфузија, еднаш или два пати дневно. Дозата зависи од типот и тежината на инфекцијата, и од осетливоста на предизвикувачот. После иницијалната примена на интравенската форма, терапијата може да се комплетира со соодветна доза на перорална форма од лекот според SmPC-то за филм-обложените таблети, и како што е потребно за индивидуалниот пациент. Поради биеквивалентноста на парентералната и на оралната форма, може да се користи истата доза од двете форми.

Дозирање:

Се препорачува следниот режим на дозирање:

Дозирање кај пациенти со нормална ренална функција (клиренс на креатинин > 50 ml/мин)

Индикација	Дневен режим на дозирање (зависи од тежината на болеста)	Времетраење на третманот ¹
Вонболнички стекната пневмонија	500 mg, еднаш или два пати на ден	7-14 дена
Пиелонефритис	500 mg, еднаш на ден	7-10 дена
Комплицирани инфекции на уринарен систем	500 mg, еднаш на ден	7-14 дена
Хроничен бактериски простатитис	500 mg, еднаш на ден	28 дена
Комплицирани инфекции на кожата и на меките ткива	500 mg, еднаш или два пати на ден	7-14 дена
Инхалационен антракс	500 mg, еднаш на ден	8 недели

¹Времетраењето на терапијата вклучува интравенска плус перорална терапија. Времето на префрлање од интравенска на перорална терапија зависи од клиничката ситуација, но нормално трае 2 до 4 дена.

Посебни популации

Дозирање кај пациенти со нарушена ренална функција (клиренс на креатинин ≤ 50 ml/мин).

Клиренс на креатинин	Режим на дозирање		
	250 mg/24 часа	500 mg/24 часа	500 mg/12 часа
	прва доза: 250 mg	прва доза: 500 mg	прва доза: 500 mg
50-20 ml/мин	потоа: 125 mg/ 24 часа	потоа: 250 mg/ 24 часа	потоа: 250 mg/ 12 часа
19-10 ml/мин	потоа: 125 mg/ 48 часа	потоа: 125 mg/ 24 часа	потоа: 125 mg/ 12 часа
< 10 ml/мин (вклучително хемодијализа и CAPD) ¹	потоа: 125 mg/ 48 часа	потоа: 125 mg/ 24 часа	потоа: 125 mg/ 24 часа

¹По хемодијализа или континуирана амбулантска перитонеална дијализа (CAPD) не се потребни дополнителни дози од лекот.

Пациенти со нарушена хепатална функција

Кај пациентите со нарушена хепатална функција нема потреба од посебно прилагодување на дозата бидејќи метаболизмот на левофлуксацин не зависи од црниот дроб и најголем дел од лекот се елиминира преку бубрежите.

Постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата кај оваа група на пациенти освен прилагодувањата кои може да се потребни заради послабата ренална функција кај оваа старосна група (видете дел 4.4 "Тендинитис и руптура на тетива" и "Пролонгирање на QT интервалот").

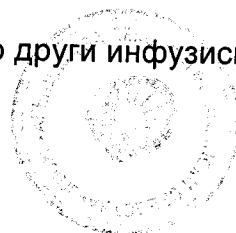
Педијатриска популација

Левофлуксацин е контраиндициран за употреба кај деца и адолесценти во раст (видете дел 4.3).

Начин на администрација

Левофлуксацин растворот за инфузија е наменет само за **спора** интравенска инфузија. Се администрира еднаш или два пати на ден. Времето на инфузија мора да биде најмалку 30 минути за 250 mg, или 60 минути за 500 mg Флексид 5 mg/ml, раствор за инфузија (видете дел 4.4).

За инкомпатибилности, видете дел 6.2 и компатибилност со други инфузиски раствори дел 6.6.



4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Флексид 5 mg/ml, раствор за инфузија не смее да се применува во следните ситуации:

- Кај позната пречувствителност на левофлорксацин или на други кинолони, или на некоја од помошните суспензии на лекот, наведени во делот 6.1;
- Кај пациенти со епилепсија;
- Кај пациенти со историја на нарушувања на тетивите асоцирани со употреба на флуорокинолони;
- Кај деца или адолесценти во раст;
- За време на бременост;
- За време на доење.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Постои голема веројатност метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* (MRSA) да има ко-резистенција и на флуорокинолони вклучувајќи го и левофлорксацин. Заради тоа, левофлорксацин не се препорачува за третман на докажани или суспектни MRSA инфекции освен во случај кога резултатите од лабораториските анализи укажуваат на осетливост на причинителот на левофлорксацин (и најчесто препорачуваните антибиотици за терапија на MRSA се сметаат за несоодветни).

Резистенцијата на *E. coli* (најчест патоген, инволвиран во инфекции на уринарниот систем) кон флуорокинолоните – варира во различни земји од Европската унија. Преписувачите треба да се советуваат да ја земат во предвид локалната преваленца на резистентност на *E. coli* кон флуорокинолоните.

Инхалационен антракс: Употребата се базира на податоците за осетливост на *Bacillus anthracis* во тестовите "in vitro", и на податоците од експерименти врз животни, како и лимитираните податоци од хуманата популација. Лекарите кои ја третираат оваа болест, треба да ги следат националните и/или интернационалните документи, кои се однесуваат на терапија за антракс.

Време на инфузија

Времето на инфузија треба да изнесува најмалку 30 минути за 250 mg, или 60 минути за 500 mg раствор за инфузија Флексид. Познато е дека за време на инфузија со офлорксацин, може да дојде до појава на тахикардија и на привремено намалување на крвниот притисок. Во ретки случаи, како последица на силно намалување на крвниот притисок, може да дојде до циркулаторен колапс. Ако дојде до видливо паѓање на крвниот притисок за време на инфузија со левофлорксацин (-изомер на офлорксацин), инфузијата мора веднаш да се запре.

Содржина на натриум

Овој медицински производ содржи 177.1 mg (7.7 mmol) натриум во доза од 50 ml раствор (1.77 g/L), и 354.2 mg (15.4 mmol) во доза од 100 ml раствор (3.54 g/L).

Ова да се земе во предвид кај пациентите кои треба да имаат контролиран

внес на натриум.

Тендинитис и руптура на тетива

Тендинитис се јавува ретко. Најчесто зафатена е Ахиловата тетива и може да дојде до руптура на тетивата. Тендинитис и руптура на тетивата, понекогаш билатерална, може да се јави 48 часа после почетокот на терапијата со левофлоксацин, а пријавена е ваква појава и неколку месеци после прекинувањето на терапијата. Ризикот од појава на тендинитис и руптура на тетива е поголем кај лица постари од 60 години, кај пациенти кои примаат дневни дози од 1000 mg, и пациенти кои се на терапија со кортикостероиди. Потребно е прилагодување на дозите кај постарите лица, врз основа на нивниот клиренс на креатинин (видете дел 4.2). Заради тоа, овие пациенти за време на третманот со левофлоксацин треба внимателно да се следат. Сите пациенти кои ќе приметат симптоми на тендинитис треба да се обратат за совет кај доктор.

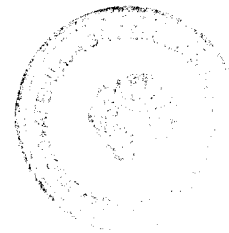
Во случај на сомневање на тендинитис, третманот со левофлоксацин треба веднаш да се прекине и да се примени соодветна терапија за зафатената тетива (на пример имобилизација) (видете дел 4.3 и 4.8).

Нарушувања асоцирани со *Clostridium difficile*

Појавата на дијареа, посебно ако истата е тешка, перзистентна и/или крвава, а се јавува за време на терапијата, или после терапијата со Флексид раствор за инфузија (вклучително неколку недели после терапијата), може да е симптом на болест асоцирана со *Clostridium difficile*, која може да варира по тежина, од блага форма, до витално-загрозувачка, од кои најтешка форма е псевдомембранозен колити (видете секција 4.8). Поради тоа, важно е да се земе во предвид и оваа дијагноза кај пациенти кај кои се јавува сериозна дијареа за време на, или после терапија со левофлоксацин. Во случај на суспектна, или докажана болест асоцирана со *Clostridium difficile*, третманот со Флексид раствор за инфузија треба веднаш да се прекине а пациентот треба без одложување да прими супортивна и симптоматска терапија. Во оваа клиничка состојба контраиндицирана е примена на средства кои ја инхибираат перисталтиката.

Пациенти предиспонирани на конвулзии

Кинолоните може да го намалат церебралниот праг на надразливост и може да предизвикаат напади. Левофлоксацин е контраиндициран кај пациенти со историја на епилепсија (видете дел 4.3), и исто како и останатите кинолони треба многу внимателно да се употребува кај пациенти предиспонирани на напади, или кај пациенти кои истовремено примаат терапија која го намалува церебралниот праг на надразливост, како што е теофилин (дел 4.5). Во случај на појава на ковулзии (видете дел 4.8) третманот со левофлоксацин треба да се прекине



Пациенти со дефициенција на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа

Левифлоксацин треба внимателно да се применува кај пациенти со латентен или активен дефект на активноста на гликоза-6-фосфат дехидрогеназата бидејќи овие пациенти може да покажат склоност кон хемолитичка реакција за време на терапијата со кинолони. Поради тоа, ако левифлоксацин се користи кај вакви пациенти, треба да се следи и потенцијалната појава на хемолиза.

Пациенти со ренално оштетување

Најголем дел од левифлоксацин се елиминира преку бубрезите; заради тоа, кај пациентите со ренално оштетување дозата на лекот треба да се прилагоди (видете дел 4.2).

Реакции на преосетливост

Во некои случаи, по апликација на првата доза, левифлоксацин може да доведе до појава на сериозни и потенцијално фатални реакции на преосетливост (на пр. ангиоедем до анафилактичен шок) (видете дел 4.8). Во ваков случај, пациентите треба веднаш да прекинат со третманот и да побараат помош од доктор или итна помош со цел да се превземат соодветни мерки.

Тешки булозни реакции

Пријавени се случаи на тешки булозни кожни реакции како Stevens-Johnson синдром или токсична епидермална некролиза при примена на левифлоксацин (видете дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат веднаш да ја прекинат терапијата и да контактираат со својот доктор, ако дојде до појава на вакви кожни или мукозни реакции.

Дисгликемија

Како и со останатите кинолони, пријавени се случаи на нарушувања на гликемијата, и тоа хипогликемија и хипергликемија, обично кај пациенти со дијабетес кои конкомитантно се на терапија со перорални антидијабетици (на пр. глибенкламид) или со инсулин. Пријавени се случаи на хипогликемична кома. Кај дијабетичните пациенти, се препорачува нивото на гликоза во крвта внимателно да се следи (видете дел 4.8).

Превенција на фотосензибилизација

Пријавена е фотосензитивност, за време на терапија со левифлоксацин (видете дел 4.8).

На пациентите им се препорачува да не се изложуваат непотребно на силна сончева светлина или вештачки ултравиолетови зраци (на пр. лампа или солариум) за време на терапијата, или 48 часа после прекинувањето на терапијата, со цел да се избегне појавата на фотосензитивност.

Пациенти на терапија со антагонисти на витамин К

Заради можното продолжување на тестовите за коагулација (PT/INR) и/или крварењето кај пациентите кои се на истовремена терапија со Флексид раствор за инфузија и антагонисти на витамин К (на пр. варфарин) се препорачува при ваквата конкомитантна терапија резултатите на тестовите за коагулација редовно да се следат (видете дел 4.5).

Психотични реакции

Пријавени се случаи на психотични реакции кај пациентите на терапија со кинолони вклучувајќи го и левофлорксацин. Во многу ретки случаи ваквите реакции прогредирале до суицидни мисли и однесување, во некои од случаите и по апликација на единечна доза од лекот (видете дел 4.8). Во случај на појава на психотични реакции третманот со левофлорксацин треба да се прекине и да се превземат соодветни мерки. Левофлорксацин треба внимателно да се применува кај психотични пациенти со историја на психијатриска болест.

Пролонгирање на QT интервал-от

Потребна е претпазливост при употребата на флуорокинолони вклучително и левофлорксацин кај пациенти со познати ризик фактори за пролонгирање на QT интервалот како:

- конгенитален синдром на долг QT;
- конкомитантна терапија со лекови кои го продолжуваат QT интервалот (на пр. антиаритмици од IA и III класа, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици);
- пациенти со некорегиран електролитен дисбаланс (хипокалиемија, хипомагнезијемија);
- нарушување на срцето (на пример срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт, брадикардија).

Постарите лица и жените може да бидат поосетливи на лекови кои го продолжуваат QT интервалот. Според тоа треба да се превземат посебни мерки на претпазливост при употреба на флуорокинолони, вклучително и левофлорксацин кај оваа популација (видете дел 4.2 постари пациенти, 4.5, 4.8, и 4.9).

Периферна невропатија

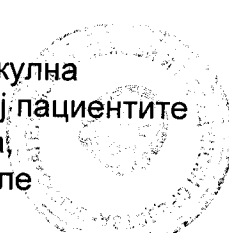
Кај пациентите на терапија со кинолони вклучувајќи го и левофлорксацин пријавени се случаи на сензитивна или сензомоторна периферна невропатија која може да има и нагол почеток (видете дел 4.8). Доколку кај пациентот се јават симптоми на невропатија третманот со левофлорксацин треба да се прекине со цел да се спречи развојот на иреверзибилни оштетувања.

Хепатобилијарни оштетувања

Пријавени се случаи на хепатална некроза до фатална хепатална инсуфициенција кај пациенти кои биле на терапија со левофлорксацин, посебно кај оние со постоечка тешка болест (на пример сепса) (видете дел 4.8). Во случај на појава на симптоми на хепатално оштетување кои вклучуваат анорексија, жолтица, темна урина, чешање или осетлив абдомен, пациентите треба да се советуваат да го прекинат третманот со левофлорксацин и да побараат помош од доктор.

Егзацербација на миастенија гравис

Флуорокинолоните, вклучително левофлорксацин, имаат невро-мускулна блокирачка активност, и може да ја влошат мускулната слабост, кај пациентите со миастенија гравис. Постмаркетиншки сериозни несакани дејства, вклучително и смрт, како и потреба од респираторна поддршка, биле



асоцирани со примената на флуорокинолони кај пациенти со миастенија гравис. Левофлоксацинот, не се препорачува кај пациенти со позната историја на миастенија гравис.

Нарушувања на видот

Ако дојде до појава на нарушување на видот, или ако се доживее било каков ефект на очите, треба веднаш да се консултира специјалист за очни болести (видете дел 4.7 и 4.8).

Суперинфекции

Употребата на левофлоксацин, особено ако е продолжена, може да резултира со прекумерен развој на неосетливите микроорганизми. Ако дојде до појава на суперинфекција за време на терапијата, треба да се превземат соодветни мерки.

Влијание врз лабораториските тестови

Кај пациенти кои се на терапија со левофлоксацин, одредувањето на опијати во урината може да даде лажно-позитивни резултати. Може да биде неопходно потврдувањето на опијатите да се докаже со посспецифични методи.

Левофлоксацинот може да го инхибира растот на *Mycobacterium tuberculosis* и, поради тоа, може да даде лажно-негативни резултати во бактериоложката дијагноза на туберкулоза.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Влијание на други медицински производи врз ефектот на левофлоксацин

Теофилин, фенбуфен или слични нестероидни антиинфламаторни лекови
За време на клиничките студии не се утврдени фармакокинетски интеракции помеѓу левофлоксацин и теофилин. При конкомитантна примена на кинолони и теофилин, не-стероидни антиинфламаторни лекови или други агенси кои го намалуваат церебралниот праг на надразливост регистрирано е сигнификантно намалување на прагот за појава на напади. Регистрирани се за 13% повисоки концентрации на левофлоксацин при негова конкомитантна употреба со фенбуфен во споредба со примена на левофлоксацин како монотерапија.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имаат статистички сигнификантен ефект врз елиминацијата на левофлоксацин. Циметидин го намалува реналниот клиренс на левофлоксацин за 24% а пробенецид за 34%. Ова се должи на ефектот на блокирање на реналната тубуларна секреција на левофлоксацин кој го имаат овие два лека. Меѓутоа, и покрај тоа, статистички сигнификантната разлика во кинетиката регистрирана со дозите применети за време на студијата нема клиничка релевантност.

При употреба на левофлоксацин со лекови кои влијаат врз реналната тубуларна секреција како пробенецид и циметидин, посебно кај пациенти со

ренално оштетување треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост.

Други релевантни податоци

Податоците од клиничките фармаколошки студии укажуваат дека коадминистрацијата на левофлоксацин со калциум карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин нема значајно влијание врз фармакокинетиката на левофлоксацин.

Влијание на левофлоксацин врз други медицински производи

Циклоспорин

Полуживотот на циклоспорин се зголемува за 33% при негова коадминистрација со левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Регистрирани се продолжени тестови на коагулација (PT/INR) и/или крварење кај пациентите кои се на истовремена терапија со левофлоксацин и антагонисти на витамин К (на пр. варфарин); заради тоа, се препорачува при ваквата конкомитантна терапија резултатите на тестовите за коагулација редовно да се следат (видете дел 4.4).

Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Левофлоксацин, како и останатите кинолони треба внимателно да се применува кај пациенти кои примаат лекови кои го продолжуваат QT интервалот (на пр. антиаритмици од IA и III класа, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видете дел 4.4).

Други релевантни информации

Во фармакокинетска интеракциска студија, левофлоксацинот не влијаел на фармакокинетиката на теофилин, што укажува на тоа дека левофлоксацинот не е CYP1A2 инхибитор.

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Податоците за примена на левофлоксацин кај бремени жени се лимитирани. Студиите изведени врз животни, не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете дел 5.3). Меѓутоа, во отсуство на податоци од студии со примена на левофлоксацин за време на бременост кај луѓе и заради експериментално утврдениот ризик од оштетување на рскавицата на организмот во раст од примената на флуорокинолони, левофлоксацин е контраиндициран за употреба за време на бременоста (видете дел 4.3 и 5.3).

Доење

Левофлоксацин е контраиндициран за употреба за време на доење. Нема доволно податоци за екскреција на левофлоксацин во хуманото млеко. Познато е дека други флуорокинолони се екскретираат во мајчиното млеко. Во отсуство на податоци од студии со примена на левофлоксацин за време на

доење и заради експериментално утврдениот ризик од флуорокинолоните во оштетување на рскавицата на организмот во раст, левофлоксацин е контраиндициран за употреба за време на доењето (видете дел 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Левофлоксацинот не предизвикал нарушување на фертилитетот ниту на репродуктивната способност кај стаорците.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Некои од несаканите дејства на лекот (на пр. вртоглавица, замаеност, пречки во видот) може да влијаат врз концентрацијата на пациентот, неговата способност да реагира и може да го доведат пациентот во ризик за време на возење или управување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Податоците наведени подолу се од клинички студии со вклучени над 8300 пациенти како и од искуството по пуштање на лекот во промет.

Според фреквенцијата на јавување несаканите дејства се представени како:

Многу чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Многу ретки ($< 1/10000$)

Непознато (не може да се процени од расположливите податоци).

Во секоја група на фреквенции, несаканите дејства се представени според намалување на нивниот интензитет.

Класа на Органски системи	Чести ($> 1/10$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($> 1/1,000$ to $< 1/100$)	Ретки ($> 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Непозната фреквенција (не може да се процени од расположливите податоци)
Инфекции и инфестации		Габични инфекции кои вклучуваат и инфекции од Candida Патогена резистенција		
Нарушување на крвта и на лимфниот систем		Леукопенија Еозинофилија	Тромбоцитопенија Неутропенија	Панцитопенија Агранулоцитоза Хемолитична анемија
Нарушување на имунолошкиот систем			Ангинедем, Хиперсензитивност (видете дел 4.4)	Анафилактичен шок ^a Анафилактоиден шок ^a (видете дел 4.4)

Нарушување на метаболизмот и исхраната		Анорексија	Хипогликемија особено кај пациенти со дијабетес (видете дел 4.4)	Хипергликемија, Хипогликемична кома (видете дел 4.4)
Психијатриски нарушувања	Несоница	Анксиозност Конфузна состојба Нервоза	Психотични реакции (на пример, халуцинации, параноја) Депресија Агитација Абнормални соништа Кошмари	Психотични пореметувања со само-загрозувачко однесување, вклучувајќи суицидни идеи или обид за самоубиство (видете дел 4.4)
Нарушување на нервиот систем	Главоболка Вртоглавица	Сомноленција Тремор Нарушен осет за вкус	Конвулзии (видете дел 4.3 и 4.4) Парестезија	Периферна сензорна невропатија (видете дел 4.4) Периферна сензорна моторна невропатија (видете дел 4.4) Паросмиа вклучувајќи аносмија Дискинезија Екстрапирамидални нарушувања Агеусија Синкопа Бенигна интракранијална хипертензија
Нарушување на видот			Визуелни нарушувања, како што се заматен вид (видете дел 4.4)	Транзиторен губиток на видот (видете дел 4.4)
Нарушување на увото и лабиринтот		Вртоглавица	Свонење во ушите	Губење на слухот Оштетување на слухот
Срцеви нарушувања			Тахикардија, Палпитации	Вентрикуларна тахикардија, која може да резултира со срцев удар Вентрикуларна аритмија и <i>torsade de pointes</i> (пријавени претежно кај пациенти со ризик фактори на пролонгирање на QT интервалот), Електрокардиографс

				ки продолжен QT интервал (видете дел 4.4 и 4.9)
Васкуларни нарушувања	Флебитис		Хипотензија	
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Диспнеа		Бронхоспазам Алергиски пневмонитис
Гастро-интестинални нарушувања	Дијареа Повраќање Гадење	Абдоминална болка Диспепсија Флатуленција Констипација		Хеморагична дијареа која во многу ретки случаи може да биде показател за ентероколитис, вклучувајќи псевдомембранозен колитис (видете го делот 4.4) Панкреатитис
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемена вредност на хепатални ензими (ALT / AST, алкална фосфатаза, GGT)	Покачен билирубин во крвта		Жолтица и тешки хепатални нарушувања, вклучувајќи и случаи со фатална акутна инсуфициенција на црниот дроб, особено кај пациенти со тешки заболувања (видете дел 4.4) Хепатитис
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво^b		Исип Пруритус Уртикарија Хиперхидроза		Токсична епидермална некролиза Stevens-Johnson-ов syndrome Еритема мултиформе Фотосензитивни реакции (видете дел 4.4) Леукоцитокластичен васкулитис Стоматитис
Мускуло-скелетни нарушувања и Нарушувања на серзното ткиво		Артралгија Мијалгија	Нарушувања на тетивите (видете дел 4.3 и 4.4), вклучувајќи тендинитис (на пример, Ахилова тетива) Мускулна слабост која може да биде од големо значење	Рабдомиолиза Руптура на тетива (на пример, Ахилова тетива) (видете дел 4.3 и 4.4) Руптура на лигаменти Руптура на мускулите

			за пациентите со мијастениа гравис (видете дел 4.4)	Артритис
Ренални и Уринарни нарушувања		Покачен креатинин во крвта	Акутна ренална инсуфициенција (на пример поради интерстицијален нефритис)	
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Реакција на местото на инфузија (болка, црвенило)	Астенија	Пирексија	Болка (вклучувајќи болки во грбот, градите и екстремитетите)

^a Анафилактични и анафилактоидни реакции може некогаш да се појават уште по првата доза

^b Мукокутани реакции може некогаш да се појават уште по првата доза

Другите несакани дејства, асоцирани со примената на флуорокинолони вклучуваат:
напади на порфирија кај пациенти со порфирија.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на одност ризик/корист од употребата на лекот. Здравствените работници треба да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства преку Националниот систем за фармаковигиланца и до Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Македонија (електронски или преку соодветен формулар за пријавување на несакани дејства на лекови).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Според податоците пријавени за време на анималните студии за токсичност и клиничките фармаколошки студии изведени со примена на супра-терапевтски дози најзначајни знаци на акутно предозирање со левофлоксацин се: симптоми од централниот нервен систем (конфузија, вртоглавица, нарушување на свеста и конвулзии), зголемување на QT интервалот, гастроинтестинални реакции (гадење и мукозни ерозии).

ЦНС ефекти, вклучително состојба на конфузија, конвулзии, халуцинации и тремор се симптоми забележани во пост-маркетиншките искуства.

Во случај на предозирање треба да се почне со симптоматска терапија.

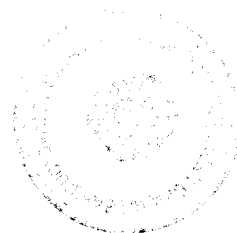
Поради ризикот од пролонгација на QT интервалот треба да се прави редовен ЕКГ мониторинг.

Хемодијализата, вклучувајќи ја и перитонеалната дијализа и CAPD не се ефикасни во одстранување на левофлоксацин од телото.

Нема специфичен антидот за левофлоксацин.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски својства



Фармакотерапевтска група:

Кинолонски антибактериски лек, Флуорокинолони

АТС код: JO1MA12.

Левифлоксацин е синтетски антибиотик кој припаѓа на класата флуорокинолони и представува S (-) енантиомер на рацемската активна супстанца - офлоксацин.

Механизам на дејство

Како и останатите флуорокинолони, левифлоксацин делува врз ДНК-ДНК гираза комплексот и топоизомераза IV.

PK/PD сооднос

Степенот на бактерицидна активност на левифлоксацин зависи од односот на максималната серумска концентрација (C_{max}) или површината под кривата (AUC) и минималната инхибиторна концентрација (MIK).

Механизам на резистенција

Резистенција на левифлоксацин се стекнува постепено преку процесот на целни места на мутации во двата типа II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV.

Други механизми на резистенција како што продорни бариери (честа појава кај *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми на ефлукс, исто така, можат да влијаат на осетливоста кон левифлоксацин.

Забележана е вкрстена резистенција помеѓу левифлоксацин и останатите флуорокинолони.

Поради механизмот на дејство, обично не постои вкрстена резистенција помеѓу левифлоксацин и другите класи на антибиотици.

Гранични вредности

Гранични вредностите за МИК на левифлоксацин препорачани од EUCAST кои ги разграничуваат осетливите од интермедиерно осетливите и интермедиерно осетливите од резистентните микроорганизми се наведени во табелата подолу, за МИК тестирање (mg/L).

Гранични вредности за клиничките МИК на левифлоксацин препорачани од EUCAST (version 2.0, 2012-01-01):

Причинител	Осетлив	Резистентен
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.		
<i>Acinetobacter</i> spp.		
<i>Staphylococcus</i> spp.		

<i>Streptococcus</i> група. A, B, C, G		
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/L	>2 mg/L
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/L	>1 mg/L
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/L	>1 mg/L
Граничните вредности кои не се асоцирани со одредени соеви ⁴	≤ 1 mg/L	>2 mg/L

1. Граничните вредности за левофлоксацин се однесуваат на високи дози на левофлоксацин
2. Може да се појави резистенција при ниско ниво флуорокинолони (ципрофлоксацин МИК од 0,12-0,5 mg/l), но нема докази дека оваа резистенција е од клиничко значење во инфекции на респираторниот тракт со *H. Influenzae*
3. Многу ретко се пријавени или се уште не се пријавени случаи на соевите со вредности на МИК над чувствителните гранични вредности. Идентификацијата и тестовите за осетливост на секој таков изолат мора да се повторат и во случај на потврден резултат, изолираниот сој мора да се прати во референтна лабораторија. Се додека има докази за клинички одговор за докажаните изолати со МИК над моменталната гранична вредност на резистенција, тие треба да бидат пријавени за резистентни.
4. Граничните вредности се однесуваат на орална доза од 500 mg x 1 до 500 mg x 2 и на интравенска доза од 500 mg x 1 до 500 mg x 2.

Преваленцата на резистенција може да варира во различните географски делови и временски периоди. Заради тоа, се препорачува да се собираат податоци за резистенцијата на локалните одбрани специеси; ова посебно се однесува на терапија на серизони инфекции. Во случаите кај што заради преваленцата на локална резистенција постои сомневање во ефикасноста на лекот за третман на некои видови на инфекции треба да се побара совет од специјалист.

Вообичаено осетливи видови на микроорганизми

Аеробни Грам-позитивни бактерии

Bacillus anthracis

Метицилин остелив *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus saprophyticus

Група Ц и Г стрептококи

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

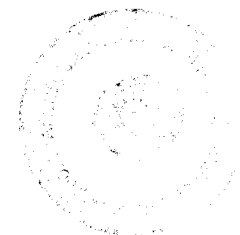
Аеробни Грам-негативни бактерии

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca



Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Анаеробни бактерии
Peptostreptococcus

Други бактерии
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Видови кај кои стекнатата резистенција може да биде проблем

Аеробни Грам-позитивни бактерии
Enterococcus faecalis
Метицилин резистентен *Staphylococcus aureus*
Коагулаза негативен *Staphylococcus spp*

Аеробни Грам-негативни бактерии
Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Анаеробни бактерии
Bacteroides fragilis

Инхерентно резистентни соеви

Аеробни грам позитивни бактерии
Enterococcus faecium

- Метицилин резистентниот *S.aureus* најверојатно поседува ко-резистенција на флуорокинолони, вклучително левофлоксацин.



5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По перорална апликација левофлоксацин брзо и речиси целосно се ресорбира од гастроинтестиналниот систем, а максималните плазматски концентрации се постигнуваат по 1-2 часа. Апсолутната биорасположивост на лекот изнесува 99- 100%.

Храната има мало влијание врз биорасположивоста на левофлоксацин. Состојба на динамична рамнотежа се постигнува 48 часа после дозен режим од 1 или 2 x 500 mg/ден.

Дистрибуција

Околу 30-40% од лекот е врзан за протеините од плазмата. Средниот волумен на дистрибуција на левофлоксацин изнесува околу 100 L после поединечна и повторувана доза од 500 mg, што укажува на широка дистрибуција во телесните ткива.

Пенетрација во ткива и телесни течности

Левофлоксацинот пенетрира во бронхијалната мукоза, епителната течност, алвеоларните макрофаги, белодробното ткиво, кожа (булозна течност), простатично ткиво и урина. Како и да е, левофлоксацинот има слаба пенетрација во цереброспиналната течност.

Биотрансформација

Мала количина од левофлоксацин се метаболизира до десметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Овие метаболити сочинуваат < 5% од дозата која се елиминира преку урината. Левофлоксацин е стереохемиски стабилен и не подлежи на хирална инверзија.

Елиминација

По перорална и интравенска апликација левофлоксацин бавно се елиминира од плазмата (полувреме на елиминација 6-8 часа). Левофлоксацин примарно се елиминира преку бубрезите (> 85% од аплицираната доза).

Средниот вкупен клиренс на левофлоксацин после поединечна доза од 500 mg, изнесува 175 +/-29.2 ml/min.

Нема големи разлики во фармакокинетиката на левофлоксацин по негова интравенска и орална апликација што укажува дека е можен премин од еден на друг начин на апликација.

Линеарност

По апликација на левофлоксацин во дозен опсег од 50-1000 mg регистрирана е линеарна фармакокинетика.

Посебни популациони групи

Пациенти со ренална инсуфициенција

Реналното оштетување влијае врз фармакокинетиката на левофлоксацин. Со оштетување на функцијата на бубрезите доаѓа до намалена ренална елиминација и клиренс на левофлоксацин и зголемување на полуживотот на елиминација (видете ја табелата подолу).

Cl _{cr} (ml/мин)	<20	20-49	50-80
Cl _R (ml/мин)	13	26	57
T _{1/2} (h)	35	27	9

Постари пациенти

Нема сигнификантни разлики во фармакокинетиката на левофлоксацин помеѓу млади и постари лица освен разликите асоцирани со разликата во клиренсот на креатинин.

Пол

Податоците од одделните анализи изведени кај машки и женски субјекти укажуваат на мали до незабележливи разлики во кинетиката на левофлоксацин. Нема докази дека овие разлики помеѓу половите имаат клиничка сигнификантност.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци, укажуваат дека нема особена опасност за луѓето, што е одредено врз база на конвенционални студии на токсичност од една доза, од повеќе дози, канцероген потенцијал и токсичност за репродукцијата и развојот.

Левофлоксацин, не предизвикал нарушување на фертилитетот, ниту на репродуктивниот перформанс кај стаорци, и негов единствен ефект врз фетусите бил задоцнето созревање, како резултат на токсичност врз мајката.

Левофлоксацинот не предизвикал генетски мутации во бактериската клетка, ниту во клетката на цицачите, но предизвикал хромозомски аберации во белодробните клетки на кинески хрчаг, во услови *in vitro*. Овие ефекти може да се препишат на инхибиција на топоизомерата II. *In vivo* тестовите (микронуклеус, сестринска хроматидна размена, непланирана синтеза на ДНК, доминантни летални тестови), не покажаа генотоксичен потенцијал. Студиите изведени врз глувци покажаа дека левофлоксацин има фототоксична активност само во многу високи дози. Левофлоксацинот не покажал генотоксичен потенцијал во тестовите за фотомутагеност, и го редуцирал развојот на тумор во студијата на фотокарциногеност.

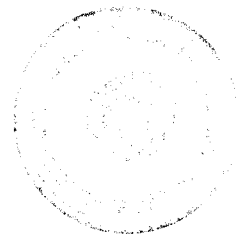
Заедно со другите флуорокинолони, левофлоксацинот покажал ефекти врз рскавицата (меурчиња и шуплини) кај стаорците и кучињата. Овие наоди биле позабележливи кај младите животни.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Натриум хлорид

Натриум хидроксид (за подесување на pH)



Хлороводородна киселина, концентрирана (за подесување на pH)
Вода за инјекции

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

ФЛЕКСИД 5 mg/ml раствор за инфузија не смее да се меша со хепарин или со алкални раствори (пр. натриум хидроген карбонат).

Овој лек не смее да се меша со други медицински производи, освен оние споменати во делот 6.6.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години.

После реконституцијата со 9 mg/ml раствор на натриум хлорид (0.9%), 50 mg/ml раствор на глюкоза (5%) и 25 mg/ml раствор на глюкоза во Рингеров раствор (2.5%), физичката стабилност на припремениот левофлорксацин 5 mg/ml раствор е докажана во тек на 8 часа на собна температура и нема потреба од заштита од светлина.

Од микробиолошка гледна точка, растворот за инфузија треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, условите на чување и времето на чување се на одговорност на оној кој ќе го примени истиот и обично не треба да биде подолг од 24 часа на температура од 2 до 8°C, освен ако реконституцијата не е направена во контролирани и асептични услови.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Ќесата треба да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.

За условите на чување после реконституција на медицинскиот производ, видете дел 6.3

Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

100 ml, полиетиленска ќеса со ниска густина која содржи 50 ml или 100 ml раствор за инфузија.

Големина на пакување:
10 ќеси

6.6 СПЕЦИЈАЛНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА ДИСПОЗИЦИЈА И ПАКУВАЊЕ

Припрема за администрација:

1. Проверете ја визуелно ќесата пред употреба. Смее да се користи само ако растворот е бистар, со зелено-жолтеникава боја, без присуство на видливи честички.
2. Одстранете ја заштитната обвивка.
3. Поставете инфузиски сет со игла со двоен канал.
4. Одстранете ја ќесата од држачот.

За време на инфузија, не е потребна заштита од светлина.

За еднократна употреба. Неупотребениот лек, се отстранува во согласност со важечката регулатива.

Флексид 5 mg/ml растворот за инфузија е компатибилен со следните раствори за инфузија :

9 mg/ml раствор на натриум хлорид (0,9 %)

50 mg/ml раствор на глукоза (5 %)

25 mg/ml раствор на глукоза во Рингеров раствор (2,5 %)

Видете го делот 6.2 за инкомпатибилност.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10.0 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни, 2017 година

