

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Флоксилево 500 mg филм-обложени таблети

Флоксилево 750 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја Флоксилево 500 mg филм обложена таблета содржи 512.46 mg левофлоксацин хемихидрат еквивалентно на 500 mg левофлоксацин.

Екципиенси: натриум стеарил фумарат 12 mg.

Секоја Флоксилево 750 mg филм обложена таблета содржи 768.69 mg левофлоксацин хемихидрат еквивалентно на 750 mg левофлоксацин.

Екципиенси: натриум стеарил фумарат 18 mg.

За комплетна листа на ексципиенси, погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Флоксилево 500 mg: бели филм-обложени таблети, без мирис, хомогени обложени таблети, со делбена црта на едната страна и втиснато DEVA на другата.

Флоксилево 750 mg: бели филм-обложени таблети, без мирис, хомогени обложени таблети, со втиснато DEVA на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Флоксилево се користи кај возрасни пациенти во терапија на следниве инфекции (видете дел 4.4 и 5.1):

- Акутен бактериски синуситис.
- Акутна егзацербација на хроничен бронхитис.
- Пневмонија стекната во екстра-хоспитални услови.
- Комплицирани инфекции на кожата и на меките ткива.

Во гореспоменатите случаи, Флоксилево треба да се користи само кога се смета за несоодветна употребата на антибиотици, кои вообичаено се препорачуваат како почетна терапија кај овие инфекции.

- Пиелонефритис и комплицирани инфекции на уринарниот систем (дел 4.4).
- Хроничен бактериски простатитис.
- Неkomplициран циститис (дел 4.4).
- Инхалациски антракс: пост експозициона профилакса и куративна терапија (дел 4.4).

Флоксилево може исто така да се користи за комплетирање на терапевтски третман кај пациенти кои покажале подобрување за време на иницијалната терапија со интравенски администриран левофлоксацин.

Потребно е да се следат официјалните водичи за соодветна примена на антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Флоксилево филм-обложените таблети се администрираат еднаш или два пати на ден. Дозата зависи од типот и тежината на инфекцијата како и од осетливоста на претпоставениот патоген причинител.

Флоксилево филм-обложените таблети може исто така да се користат за комплетирање на терапевтски третман кај пациенти кои покажале подобрување за време на иницијалната терапија со интравенски левофлоксацин; земајќи ја во предвид биоэквивалентноста на парентералната и на оралната форма се овозможува користење на иста доза од лекот со два различни начини на примена.

Дозирање

За Флоксилево, може да се дадат следниве препораки за 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
Акутен бактериски синуситис	500 mg, еднаш на ден	10-14 дена
Акутна бактеришка егзацербација на хроничен бронхитис	500 mg, еднаш на ден	7-10 дена
Пневмонија стекната во екстра-хоспитални услови	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
Неkomplициран циститис	250 mg, еднаш на ден	3 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

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
50-20 ml/мин	прва доза: 250 mg потоа: 125 mg/ 24 часа	прва доза: 500 mg потоа: 250 mg/ 24 часа	прва доза: 500 mg потоа: 250 mg/ 12 часа
	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

Не е потребно прилагодување на дозата бидејќи левофлосацин не се метаболизира во било која релевантна количина од црниот дроб и главно се излучува преку бубрезите.

Постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постарите 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").

Деца

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

Начин на администрација

За перорална примена.

Флосилево филм-обложениите таблети треба да се проголтаат цели, без кршење и со доволна количина на вода. Може да се поделат на половина, ако се скршат по прекршната линија, со цел да се прилагоди дозата. Таблетите може да се земаат за време на оброците, или помеѓу оброците.

Флосилево филм-обложениите таблети треба да се земат најмалку два часа пред или по примањето на соли на железо, соли на цинк, антациди што содржат магнезиум или алуминиум или диданозин (само формулациите на диданозин со алуминиум или магнезиум содржат пуферски агенси), и сукралфат бидејќи може да дојде до намалена ресорпција на лекот (видете дел 4.5).

4.3 Контраиндикации

Флосилево филм-обложени таблети не смеат да се применуваат:

- кај пациенти со позната пречувствителност кон активната материја или кон други кинолони, или на некоја од помошните супстанции на лекот, наброени 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;
- кај жени кои дојат.

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Постои голема веројатност метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* (MRSA) да има корезистенција и на флуорокинолони вклучувајќи го и левофлоксацин. Заради тоа, левофлоксацин 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 левофлоксацин (и додека често препорачуваните антибиотици за терапија на MRSA се сметаат за несоодветни).

Левофлоксацинот може да се применува во терапија на акутен бактериски синуситис, и акутна егзацербација на хроничен бронхитис, кога овие овие инфекции адекватно се дијагностицирани.

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 кај луѓе се базира на податоците “in vitro” тестовите за осетливост на *Bacillus anthracis* и на податоците од експерименти врз животни, заедно со 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.

Тендинитис и руптура на тетива

Тендинитис ретко може да се јави. Најчесто е зафатена Ахиловата тетива и може да дојде до руптура на тетивата. Тендинитис и руптура на тетивата, понекогаш билатерална, може да се јави 48 часа по почетокот на терапијата со левофлоксацин, а пријавена е ваква појава и неколку месеци по прекин 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 кај 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 кај кои ќе се забележат симптоми на тендинитис, треба да се обратат за совет кај доктор. Во случај на сомневање на тендинитис, третманот со левофлоксацин мора веднаш да се стопира и да се примени соодветна терапија за зафатената тетива (на пр. имобилизација) (видете делови 4.3 и 4.8).

Нарушувања асоцирани со *Clostridium difficile*

Појавата на дијареа, посебно ако истата е тешка, перзистирачка и/или крвава, а се јавува за време на терапијата, или по терапијата со левофлоксацин (вклучително неколку недели по терапијата), може да е симптом на болест асоцирана со *Clostridium difficile* (CDAD). Таа може да варира по тежина од блага форма, до животозагрозувачка, од кои најтешка форма е псевдомембранозен колитис (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 по терапија со левофлоксацин. Во случај на суспектна, или докажана болест асоцирана со *Clostridium difficile*, третманот со Флоксилево 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 напади

Кинолоните може да го намалат прагот на надразливост за предизвикување на напади и може да предизвикаат напади. Левофлоксацин е контраиндициран кај пациенти со историја на епилепсија (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 (дел 4.8) третманот со левофлоксацин треба да се прекине.



Пациенти со дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Левофлоксацин 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 левофлоксацин мора да се користи кај вакви пациенти, треба да се следи потенцијалната појава на хемоллиза.

Пациенти со ренално оштетување

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

Реакции на преосетливост

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

Тешки булозни реакции

Пријавени се случаи на тешки булозни кожни реакции како Stevens-Johnson-ов синдром или токсична епидермална некролиза при примена на левофлоксацин (видете секција 4.8). Пациентите треба да се посоветуваат веднаш да го контактираат нивниот доктор пред да продолжат со терапијата ако дојде до појава на вакви кожни и/или мукозни реакции.

Дисгликемија

Како и со сите други кинолони, пријавени се случаи на нарушувања во гликемијата, и тоа хипогликемија и хипергликемија, обично кај пациенти со дијабетес кои истовремено 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 левофлоксацин (видете дел 4.8). На пациентите им се препорачува да не се изложуваат непотребно на силна сончева светлина или на вештачки ултравиолетови зраци (на пр. лампа, солариум) за време на терапијата или 48 часа по прекин на терапијата, со цел да се избегне појавата на фотосензитивност.

Пациенти на терапија со антагонисти на витамин К

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

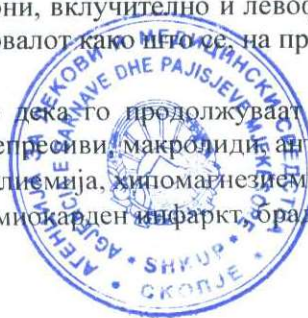
Психотични реакции

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

Пролонгирање на QT интервалот

Потребно е внимание при употребата на флуорокинолони, вклучително и левофлоксацин, кај пациенти со познати ризик фактори за пролонгирање на QT интервалот како што се, на пример:

- конгенитален синдром на долг QT;
- истовремена примена на лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (на пр. антиаритмици од IA и III класа, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици);
- некорегиран електролитен дисбаланс (на пр. хипокалиемија, хипомагнезијемија);
- срцево заболување (на пр. срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт, брадикардија).



- постари лица и жени 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 левофлоксацин кај оваа популација. (видете дел 4.2 (постари пациенти), 4.5, 4.8, и 4.9).

Периферна невропатија

Кај пациентите на терапија со флуорокинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин 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 левофлоксацин треба да се прекине со цел да се спречи развојот на ирверзибилни оштетувања.

Хепатобилијарни оштетувања

Пријавени се случаи на хепатална некроза до фатално хепатално откажување кај пациенти кои биле на терапија со левофлоксацин, особено кај оние со постоечка тешка болест, на пример сепса (видете дел 4.8). Во случај на појава на симптоми на хепатално заболување кои вклучуваат анорексија, жолтица, темна урина, чешање или осетлив абдомен, пациентите треба да се советуваат да го прекинат третманот со левофлоксацин и да го контактираат нивниот доктор.

Влошување на миастенија гравис

Флуорокинолоните, вклучително левофлоксацин, 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, се асоцирани со примената на флуорокинолони кај пациенти со миастенија гравис. Левофлоксацин 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. (дел 4.7 и 4.8).

Суперинфекции

Употребата на левофлоксацин, особено ако е пролонгирана, може да резултира со прекумерен раст 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 посецифични методи.

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

4.5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции

Влијание на други медицински производи врз ефектот на левофлоксацин

Соли на железо, соли на цинк, антациди кои содржат магнезиум или алуминиум, диданосин

Апсорпцијата на левофлоксацин сигнификантно се намалува при истовремена употреба на соли на железо, антациди кои содржат магнезиум или алуминиум или диданосин (*само оние формулации на диданосин кои содржат алуминиум или магнезиум пуферирачки агенси*) со левофлоксацин. Истовремена администрација на флуорокинолони со мултивитамиински препарати кои содржат цинк, изгледа дека ја намалува нивната орална апсорпција. Се препорачува да препаратите кои содржат двовалентни или тривалентни катјони како што се соли на железо, соли на цинк или антациди кои содржат магнезиум или алуминиум или диданосин (*само оние формулации на диданосин кои содржат алуминиумски или магнезиумови пуферирачки агенси*) не треба да се земаат 2 часа пред или по земањето на левофлоксацин (видете дел 4.2). Калциумовите соли имаат минимален ефект на пероралната апсорпција на левофлоксацин.

Сукралфат

Биорасположивоста на левофлоксацин сигнификантно се намалува кога се администрира заедно со сукралфат. Во случај на неопходност од истовремена апликација на двата лека, се препорачува сукралфат да се аплицира 2 часа по апликацијата на левофлоксацин (видете дел 4.2).

Теофилин, фенбуфен или слични нестероидни антиинфламаторни лекови

За време на клинички студии не се утврдени фармакокинетски интеракции помеѓу левофлоксацин и теофилин. Но, при истовремена примена на кинолони и теофилин, не-стероидни антиинфламаторни лекови или други агенси кои го намалуваат церебралниот праг на надразливост, е регистрирано нагласено намалување на прагот за појава на напади.

Концентрациите на левофлоксацин биле за 13% повисоки во присуство на фенбуфен во споредба со примена на левофлоксацин како монотерапија.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имаат статистички сигнификантен ефект врз елиминацијата на левофлоксацин. Бубрежниот клиренс на левофлоксацин е намален од циметидин (24%) и од пробенецид (34%). Ова се должи на ефектот на блокирање на бубрежната тубуларна секреција на левофлоксацин кој го имаат овие два лека. И покрај тоа, со дозите применети за време на студијата, статистички сигнификантната разлика во кинетиката нема клиничка релевантност.

Треба да се превземат мерки на претпазливост при употреба на левофлоксацин со лекови кои влијаат врз реналната тубуларна секреција, како што се пробенецид и циметидин, особено кај пациенти со ренално оштетување.

Други релевантни информации

Податоците од клиничките фармаколошки студии укажуваат дека фармакокинетиката на левофлоксацин не е зафатена во било каков клинички значаен степен кога левофлоксацин се администрира истовремено со следниве лекови: калциум карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Влијание на левофлоксацин врз други медицински производи

Циклоспорин

Полуживотот на циклоспорин се зголемува за 33% при негова ко-администрација со левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Регистрирани се продолжени тестови за коагулација (PT/INR) и/или крварење, кое може да биде сериозно, кај пациентите кои се на терапија со левофлоксацин во комбинација со антагонисти на витамин К (на пр. варфарин). Поради тоа, се препорачува редовно да се следат резултатите на тестовите за коагулација кај пациентите кои се на терапија со антагонисти на витамин К (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 за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (на пр. антиаритмици од IA и III класа, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видете дел 4.4 продолжување на QT интервалот).

Други релевантни информации

Во фармакокинетска интеракциска студија, левофлоксацинот не влијаел на фармакокинетиката на теофилин (кој е супстрат за CYP1A2), што укажува на тоа дека левофлоксацинот не е инхибитор на CYP1A2.

Други форми на интеракции

Земање на лекот со храна

Не се регистрирани клинички релевантни интеракции со храна. Флоксилево таблетите може да се аплицираат независно од внесот на храна.



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). Како и да е, во отсуство на податоци од студии со примена на левофлоксацин за време на бременост кај луѓе и заради експериментално утврдениот ризик кој укажува на оштетување на рскавицата на организмот во раст од примената на флуорокинолони, левофлоксацин не смее да се користи кај бремени жени (видете дел 4.3 и 5.3).

Доење

Левофлоксацин е контраиндициран за употреба кај жени кои дојат. Нема доволно податоци за екскрецијата на левофлоксацин во мајчиното млеко; но познато е дека други флуорокинолони се излучуваат во мајчиното млеко.

Во отсуство на податоци од студии со примена на левофлоксацин за време на доење кај луѓе и заради експериментално утврдениот ризик од флуорокинолоните кој укажува на оштетување на рскавицата на организмот во раст, левофлоксацин не смее да се користи кај жени кои дојат (видете дел 4.3 и 5.3).

Фертилитет

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

4.7. Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

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 поради тоа може да го доведат пациентот во ризик каде овие способности се од особена важност (на пр. за време на управување со возило или ракување со машини).

4.8. Несакани дејства

Податоците наведени подолу се од клинички студии со вклучени над 8300 пациенти како и од опсежното искуство по пуштањето 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 достапните податоци). Несаканите дејства се представени според намалување на нивниот интензитет.

Класа на Органски системи	Чести ($> 1/100$ 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 достапните податоци)
Инфекции и инфестации		Габични инфекции кои вклучуваат и инфекции од Candida Патогена резистенција		
Нарушување на крвта и на лимфниот систем		Еозинофилија Леукопенија	Неутропенија Тромбоцитопенија	Хемолитична анемија Панцитопенија, Агранулоцитоза,
Нарушување на имунолошкиот систем			Ангиоедем, 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 напушувања	Несоница	Конфузна состојба Анксиозност Нервоза	Психотични реакции (со на пр. халуцинации, параноја) депресија агитација абнормални сонлишта кошмар	Психотични пореметувања со само-загрозувачко однесување, вклучувајќи суицидни идеи или обид за самоубиство (види дел 4.4)
Нарушување на нервниот систем	Главоболка Вртоглавица	Сомноленција Тремор Нарушен ост зовкус	Конвулзии (види дел 4.3 и 5.4) Парестезија	Периферна сензорна невропатија (види дел 4.4) Периферна сензорна моторна



Класа на Органски системи	Чести (>1/100 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 достапните податоци)
				невропатија (види дел 4.4) Паросмиа вклучувајќи аносмија Дискинезија екстрапирамидални нарушувања Агеусија синкопа Бенигна интракранијална хипертензија
Нарушување на видот			Визуелни нарушувања, како што се заматен вид (види дел 4.4)	Минлива загуба на видот (види дел 4.4) Увеитис
Нарушување на увото и лабирингот		Вртоглавица	Своенење во ушите	Губење на слухот Оштетување на слухот
Срцеви нарушувања			Тахикардија, Палпитации	Вентрикуларна тахикардија, која може да резултира со срцев удар Вентрикуларна аритмија и torsade de pointes (пријавени претежно кај пациенти со ризик фактори за пролонгирање на QT интервалот), Електрокардиографски продолжен QT интервал (види дел 4.4 и 4.9)
Васкуларни нарушувања			Хипотензија	
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Диспнеа		Бронхоспазам Алергиски пневмонитис
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа Повраќање Гадење	Абдоминална болка Диспепсија Гасови Констипација		Хеморагична дијареа која во многу ретки случаи може да биде показател за ентероколитис, вклучувајќи псевдомембранозен колитис (видете дел 4.4) Панкреатитис
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемена вредност на хепатални ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Покачен билирубин во крвта		Жолтица и тешко хепатално оштетување, вклучувајќи случаи со фатална акутна инсуфициенција на црниот дроб, особено кај пациенти со тешки постоечки заболувања (види дел 4.4) Хепатитис
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво ^b		Исип Пруритус Уртикарија Хиперхидроза		Токсична епидермална некролиза Stevens-Johnson-ov syndrome Еритема мултиформе Фотосензитивни реакции (види дел 4.4) Леукоцитокластичен васкулитис Стоматитис
Мускуло-скелетни нарушувања и Нарушувања на сврзното ткиво		Артралгија Мијалгија	Нарушувања на тетивите (види дел 4.3 и 4.4), вклучувајќи тендинитис (на пр. Ахилова тетива) Мускулна слабост која може да биде од големо значење за пациентите со мијастениа гравис (види дел 4.4)	Рабдомиолиза Руптура на тетива (на пр. Ахилова тетива) (види дел 4.3 и 4.4) Руптура на лигаменти Руптура на мускулите Артритис
Ренални и уринарни нарушувања		Покачен креатинин во крвта	Акутна ренална инсуфициенција (на пр. црвени интерстицијален нефритис)	
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација		Астенија	Пирексија	Болка (вклучувајќи болка во грбот, рамите 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

Други несакани дејства, асоцирани со примената на флуорокинолони:

- напади на порфирија кај пациенти со порфирија.

Пријавување на суспектни несакани дејства

Важно е пријавувањето на постмаркетиншките несакани дејства. Тоа овозможува континуиран мониторинг на балансот на бенефит/ризик-от од лекот. Лекарите треба да го пријават секое суспектно несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца.

4.9.Предозирање

Според податоците пријавени за време на анималните студии за токсичност или клиничките фармаколошки студии изведени со примена на супра-терапевтски дози, најзначајните знаци на акутно предозирање со левофлоксацин кои се очекуваат се симптоми од централниот нервен систем како што се конфузија, вртоглавица, нарушување на свеста и конвулзивни напади, зголемување на QT интервалот, како и гастроинтестинални реакции како што се гадење и ерозии на мукозата.

Во пост-маркетиншкото искуство се забележани ефекти од ЦНС, вклучително состојба на конфузија, конвулзии, халуцинации и тремор.

Во случај на предозирање треба да се отпочне со симптоматска терапија. Поради ризикот од пролонгација на QT интервалот треба да се прави редовен ЕКГ мониторинг. За заштита на гастричната мукоза може да се применат антациди.

Хемодијализата, вклучувајќи и перитонеална дијализа и CAPD, не се ефикасни во отстранување на левофлоксацин од телото. Нема специфичен антидот за левофлоксацин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: кинолонски антибиотици, флуорокинолони. АТС код: J01 MA12

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

Механизам на дејство

Како и останатите флуорокинолони, левофлоксацин делува врз ДНК-ДНК-гиразниот комплекс и топоизомеразата IV.

PK/PD сооднос

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

Механизам на резистенција

Резистенција на левофлоксацин се стекнува постепено преку процесот на мутации на целните места во двата типа II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Другите механизми на резистенција како што се продорни бариери (честа појава кај *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми, исто така, можат да влијаат на осетливоста кон левофлоксацин.

Забележана е вкрстена резистенција помеѓу левофлоксацин и останатите флуорокинолони. Поради механизмот на дејство, обично не постои вкрстена резистенција помеѓу левофлоксацин и другите класи на антибиотици.

Гранични вредности

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

Причинител	Осетлив	Резистентен
------------	---------	-------------



Enterobacteriaceae	≤ 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</i> група. А, В, С, G	≤ 1 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 S4 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 за одредени спесии и поради тоа, се препорачува да се собираат локални податоци за резистенцијата; особено се однесува на терапија на сериозни инфекции. Во случаи каде што заради локалната преваленца на 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 осетлив *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus saprophyticus

Група “С” и “G” стрептококи

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аеробни Грам-негативни бактерии

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Анаеробни бактерии

Peptostreptococcus

Други бактерии

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia 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*

Метицилин резистентен *Staphylococcus haemolyticus*

Коагулаза негативен *Staphylococcus spp*

Аеробни Грам-негативни бактерии

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providentia 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 карактеристики

Апсорпција

По перорална апликација, левофлоксацин брзо и речиси целосно се ресорбира од гастроинтестиналниот систем, со максимални концентрации во плазмата кои се постигнуваат по 1-2 часа. Апсолутната биорасположивост на лекот е околу 99- 100%.

Храната има мало влијание врз апсорпцијата на левофлоксацин.

Состојба на динамична рамнотежа (steady-state) се постигнува во тек на 48 часа по режим на дозирање од 500 mg еднаш или два пати на ден.

Дистрибуција

Околу 30-40% од лекот е врзан за протеините од плазмата.

Средниот волумен на дистрибуција на левофлоксацин е околу 100 l по единечни и повторувани дози од 500 mg, што укажува на широка дистрибуција во телесните ткива.

Пенетрација во ткивата и телесните течности

Покажано е дека левофлоксацин пенетрира во бронхијалната мукоза, епителната течност, алвеоларните макрофаги, белодробното ткиво, кожата (булозна течност), ткивото на простатата и урината. Како и да е, левофлоксацинот слабо пенетрира во цереброспиналниот ликвор.

Биотрансформација

Левофлоксацин се метаболизира многу малку. Метаболитите се 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, левофлоксацинот релативно бавно се елиминира од плазмата (полувреме на елиминација 6-8 часа). Левофлоксацинот примарно се елиминира преку бубрезите (>85% од администрираната доза).



Средниот вкупен телесен клиренс на левофлоксацин по единечна 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 е регистрирана 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 клиренсот на левофлоксацин, како и зголемување на полуживотот на елиминација (видете табела подолу):

Фармакокинетика при ренална инсуфициенција по единечна перорална доза од 500 mg

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 според полот. 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 со примена на една доза, со примена на 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 бактериските клетки, ниту во клетките на цицачите, но предизвикал хромозомски аберации во белодробните клетки на кинески хрчак, во услови *in vitro*. Овие ефекти може да се припишат на инхибицијата на топоизомеразата II. *In vivo* тестовите (микронуклеус, сестринска хроматидна размена, непланирана синтеза на ДНК, доминантни летални тестови), не покажале било каков генотоксичен потенцијал.

Студиите изведени врз глувци покажале дека левофлоксацин има фототоксична активност само при многу високи дози. Левофлоксацинот не покажал било каков 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 (мечурчиња и шуплини) кај стаорците и кучињата. Овие наоди биле позабележливи кај младите животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Екципиенси

Јадро на таблетата

- Кросповидон
- Хидроксипропил метилцелулоза
- Микрочистална целулоза
- Натриум стеарил фумарат



Филм обложување (Opadry YS-1-18027 A Бел)

- Хидроксипропил метилцелулоза
- Титаниум диоксид
- Полиетилен гликол
- Полисорбат 80

6.2 Инкомпатибилност

Нема податоци за инкомпатибилност.

6.3 Рок на употреба

36 месеци.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Лекот треба да се чува на собна температура до 25⁰С, заштитен од светлина.

6.5 Пакување

Блистер од 7 филм-обложени таблети, обложени со транспарентен PVDC на едната страна и штампана алуминумска фолија на другата. Секоја картонска кутија содржи 7 филм-обложени таблети.

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Неупотребениот лек и отпадниот материјал да се отстрани во согласност со локалната регулатива.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РИФАМ д.о.о., ул.Мара Угринова бр.144
Гостивар, Република Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2018

