

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- FLEXID 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 500 mg левофлоксацин во форма на левофлоксацин хемихидрат.

Помошни состојки: лактоза монохидрат.

Една филм-обложена таблета содржи 26,540 mg лактоза монохидрат.

Останатите помошни состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Таблети со бледо портокалова до розова боја; октагонални, биконвексни филм-обложени таблети со разделна линија на двете страни.

Таблетите можат да се поделат на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Кај возрасни со благи до умерено тешки инфекции, Флексид таблетите се наменети за третман на следните инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на левофлоксацин: (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања и 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции)

- Акутен синуситис;
- Акутна егзацербација на хроничен бронхитис;
- Пневмонија добиена во домашна средина;
- Инфекции на кожата и меките ткива.

За гореспоменатите инфекции Флексид треба да се користи само доколку користењето на антибактериски агенси кои инцијално се користат за третман е несоодветно.

- Некомплицирани инфекции на уринарниот тракт (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања);
- Комплицирани инфекции на уринарниот тракт вклучувајќи пиелонефритис(видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања);
- Хроничен бактериски простатитис

Флексид исто така може да се користи за комплетирање на терапија кај пациенти кои покажале подобрување за време на иницијална терапија со интравенски левофлоксацин.

При препишување на левофлоксацин треба да се почитуваат



националните и/или локалните водичи за употреба на антибактериски агенси.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Флексид таблетите се администрираат еднаш или два пати на ден. Дозата зависи од типот и тежината на инфекцијата и осетливоста на суспектниот предизвикувач на инфекцијата.

Флексид исто така може да се користи за комплетирање на терапија кај пациенти кои покажале подобрување за време на иницијална терапија со интравенски левофлосацин; поради биеквиваленцијата на парентералната и оралната форма, може да се користи истата доза

Начин на администрација

Флексид таблетите треба да се проголтаат цели (без да се дробат или цвакаат) со доволно количество течност. Доколку е неопходно, таблетите можат да се поделат по должината на разделната линија за да се прилагоди дозата.

Таблетите можат да се земаат во текот на оброкот или помеѓу оброците.

Флексид таблетите треба да се земаат најмалку 2 часа пред или после администрацијата на соли на железо, антациди и сукралфат, бидејќи може да има намалена апсорбција (видете дел 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Препораки за дозирање на левофлосацин:

Табела 1: Дозирање кај пациенти со нормална бубрежна функција
(клиренс на креатинин: > 50 ml/min ())

Индикација	Дневна доза (во зависност од тежината)	Времетраење на третманот
Акутен синуситис	500 mg еднаш на ден	10-14 дена
Акутна екзацербација на хроничен бронхитис	500 mg еднаш на ден	7-10 дена
Пневмонија добиена во домашна средина	500 mg еднаш или два пати на ден	7-14 дена
Неkomplицирани инфекции на уринарниот тракт	250 mg еднаш на ден	3 дена
Комплицирани инфекции на уринарниот тракт вклучувајќи и пиелонефритис	500 mg еднаш на ден	7-14 дена
Хроничен бактериски простатитис	500 mg еднаш на ден	28 дена
Инфекции на кожата и меките ткива	500 mg еднаш или два пати на ден	7-14 дена



Специфични популациони групи

Табела 2: Дозирање кај пациенти со оштетена бубрежна функција
(клиренс на креатинин ≤ 50 ml/min)

	Режим на дозирање		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Клиренс на креатинин	Прва доза: 500 mg	Прва доза: 500 mg	прва доза: 500 mg
50-20 ml/min	потоа: 125 mg/24 h	потоа: 250 mg/24 h	потоа: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	потоа: 125 mg/48 h	потоа: 125 mg/24 h	потоа: 125 mg/12 h
< 10 ml/min (вклучувајќи пациенти на хемодијализа и CAPD) ¹	потоа: 125 mg/48 h	потоа: 125 mg/24 h	потоа: 125 mg/24 h

¹Не се потребни дополнителни дози после хемодијализа или континуирана амбулантна перитонеална дијализа (CAPD).

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Нема потреба од прилагодување на дозата бидејќи левофлоксацин не се метаболизира во значајни количини во црниот дроб и главно се екскретира преку бубрезите.

Постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постарите пациенти, освен кај оние кај кои постојат знаци за пореметена бубрежна функција (видете дел 4.4 “Продолжување на QT интервал” и “Тендинитис и руптура на тетива”)

Деца

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

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Флексид е контраиндициран за употреба кај:

- Пациенти преосетливи на левофлоксацин или други хинолони или било која друга составна компонента на лекот,
- Пациенти со епилепсија
- Пациенти со историја на пореметувања на тетивата поврзани со употреба на флуорохинолони
- Кај деца и адолесценти во фаза на раст
- Во текот на бременоста
- Во периодот на доење

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Голема е веројатноста метицилин-резистентен *S. aureus* да поседува ко-резистенција на флуорохинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин. Затоа левофлоксацин не се препорачува за лекување на познати, или инфекции за кои постои сомнеж дека се MRSA, освен во случај кога лабораториските резултати потврдуваат осетливост на микроорганизмот на левофлоксацин (и доколку вообичаените антибактериски агенси за третирање на MRSA-инфекции се сметаат за несоодветни).



Левифлоксацин може да се користи во третманот на акутен бактериски синуситис и акутна егзацербација на хроничен бронхитис, кога овие инфекции се соодветно дијагностицирани.

Отпорноста на флуорохинолони на E. Coli: најчестиот патоген кај инфекции на уринарниот тракт - варира во Европската унија. Се препорачува да се земе во предвид локалната преваленца на отпорност на E. coli кон флуорохинолони.

Вдишување на антракс: употребата кај луѓето се заснова на *in vitro* податоците за осетливост на *Bacillus anthracis* и на експерименталните податоци кај животни, заедно со ограничен број податоци кај луѓе. Лекарите треба да се повикаат на националните и / или меѓународните консензус документи во однос на третманот на антракс

Тендинитис и руптура на тетива

Во ретки случаи, во текот на терапијата со хинолони, регистрирана е појава на тендинитис, кој понекогаш може да доведе до руптура на тетива и тоа главно на Ахиловата тетива. Тендинитис и руптура на тетивата понекогаш се јавуваат билатерално, во рок од 48 часа од почетокот на третманот со левифлоксацин и пријавени се и неколку месеци по прекинување на третманот. Ризикот од тендинитис и руптура на тетива е поголем кај постарите пациенти на возраст над 60 години, кај пациентите кои примале дневни дози од 1000 mg и кај пациентите кои користат кортикостероиди. Дневната доза треба да се прилагоди кај постари пациенти врз основа на клиренсот на креатинин (видете дел 4.2 Дозирање и начин на употреба). Доколку се препишува левифлоксацин кај овие пациенти, истите треба внимателно да се следат. Сите пациенти треба да се консултираат со лекар ако имаат симптоми на тендинитис. Ако е суспектно присуство на тендинитис (пациентите треба да се предупредат за овие симптоми) третманот со Флексид мора веднаш да се прекине и да се спроведе соодветен третман на зафатената тетива (пр. имобилизација)(видете дел 4.3 Контраиндикации и 4.8 Несакани дејства).

Клостридиум дифициле-асоцирани заболувања

Доколку во текот или после третманот (вклучувајќи и неколку недели после третманот) со левифлоксацин се јави дијареа, особено ако таа е тешка, перзистентна и/или крвава, тоа може да биде симптом за Клостридиум дифициле-асоцирано заболување (CDAD)⁷. CDAD може да варира од умерен до животни-загрозувачки, а најтешка форма е псеудомембранозен колитис (видете дел 4.8 Несакани дејства).

Значајно е да се има во предвид оваа можна дијагноза кај пациенти кои развиле сериозна дијареа за време или после третманот со левифлоксацин.

Ако е суспектен или потврден псеудомембранозен колитис, левифлоксацин мора веднаш да се прекине, а пациентот симптоматски да се третира без одлагање.

Во вакви клинички состојби контраиндицирана е употреба на лекови кои ја инхибираат перисталтиката.



Пациенти со предиспозиции за конвулзии

Хинолоните може да го намалат прагот за конвулзии и може да предизвикаат епилептични напади. Флексид таблетите се контраиндицирани кај пациенти со историја на епилепсија (видете дел 4.3 Контраиндикации) и како и другите хинолони, треба со посебна претпазливост да се употребуваат кај пациенти кои се предиспонирани за конвулзии, или истовремена употреба на активни супстанции кои го намалуваат церебралниот праг за појава на конвулзии каков што е теофилин (видете дел 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции). Во случај на конвулзивни напади (видете дел 4.8 Несакани дејства), третманот со левофлоксацин треба да се прекине.

Пациенти со дефицит на ензимот глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Пациентите со латентен или актуелен дефицит на активноста на ензимот глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа можат да бидат склони кон хемолитички реакции при употреба на хинолонски антибактериски лекови. Левофлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај оваа група на пациенти, поради можна појава на хемолиза.

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Бидејќи левофлоксацин главно се екскретира преку бубрезите, кај пациентите со бубрежни оштетувања дозата на левофлоксацин треба адекватно да се прилагоди (видете дел 4.2 Дозирање и начин на употреба).

Реакции на хиперсензитивност

Левофлоксацин повремено може да предизвика сериозни, потенцијално фатални хиперсензитивни реакции (пр. ангиоедем до анафилактичен шок), после почетната доза (видете дел 4.8 Несакани дејства). Пациентите треба да го прекинат третманот веднаш и да се јават кај нивниот лекар кој ќе иницира соодветни итни мерки.

Тешки булозни реакции

Случаи на тешки булозни кожни реакции како што се Stevens-Johnson-синдром или токсична епидермална некролиза се пријавени по употреба на левофлоксацин (видете дел 4.8 Несакани дејства). При појава на кожни и / или мукозни реакции, пациентите треба да се советуваат да се јават кај нивниот лекар пред да се продолжи со лекувањето.

Дисгликемија

Како и со сите хинолони, пријавени се пореметувања кај гликозата во крвта, вклучувајќи ги и хипогликемија и хипергликемија, обично кај дијабетични пациенти кои примаат истовремена терапија со орални хипогликемични агенси (на пример, глибенкламид) или со инсулин. Случаи на хипогликемична кома се исто така пријавени. Кај пациентите со дијабетес се препорачува внимателно следење на гликозата во крвта (видете дел 4.8 Несакани дејства).

Превенција на фотосензитивност

Иако фотосензитивните реакции се јавуваат многу ретко во текот на третманот со левофлоксацин (видете дел 4.8 Несакани дејства), препорачливо е пациентите да не се изложуваат на дејство на јака



сончева светлина за време на третман со левофлоксацин и 48 часа после прекин на третманот. Исто така, пациентите треба да се советуваат да не се изложуваат и на вештачко UV зрачење (пр. лампи, солариум), како би се спречиле фотосензитивните реакции.

Пациенти третирани со витамин К антагонисти

Поради зголемените вредности на коагулационите параметри (PT/INR) и/или крварење кај пациенти третирани со левофлоксацин во комбинација со витамин К антагонисти (пр. варфарин), при истовремена употреба на овие лекови потребен е мониторинг на коагулационите параметри (видете дел 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Психотични реакции

Психотични реакции се пријавени кај пациенти кои примаат хинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин. Во многу ретки случаи, напредувале до самоубиствени мисли и само-загрозувачко однесување понекогаш по само една доза од левофлоксацин (видете дел 4.8 Несакани дејства). Во случај пациентот да развива вакви реакции, треба да се прекине со терапијата и да се превземат соодветни мерки. Се препорачува претпазливост, особено ако левофлоксацин треба да се користи кај психотични пациенти или кај пациенти со историја на психијатриски заболувања.

Продолжување на QT интервалот

Внимателност е потребна при употреба на флуорохинолони, вклучувајќи го и Флексид, кај пациенти кои имаат ризик фактори за продолжување на QT-интервалот како што се:

- конгенитално продолжен QT синдром,
- истовремена употреба на други лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (на пр: класа IA и класа III антиаритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици),
- некорегиран електролитен дисбаланс (на пр: хипокалемија, хипомагнезимија),
- срцеви заболувања (на пр: срцев удар, миокардијален инфаркт, брадикардија)

Постарите пациенти и жените можат да бидат почувствителни на лекови кои го пролонгираат QT интервалот. Затоа кај овие популации е потребна претпазливост при користење на флуорохинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин (Видете дел 4.2 Постари пациенти, дел 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции, дел 4.8 Несакани дејства, дел 4.9 Предозирање).

Периферна невропатија

Периферна сензорна невропатија и периферна сензорна моторна невропатија кои може да се развиваат многу брзо, се пријавени кај пациенти кои примаат флуорохинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин,



(видете дел 4.8 Несакани дејства). Левофлоксацин треба да се прекине ако пациентот има симптоми на невропатија со цел да се спречи развој на ирверзибилна состојба.

Хепатобилијарни пореметувања

Случаи на хепатална некроза до фатална хепатална инсуфициенција се пријавени со употреба на левофлоксацин, првенствено кај пациенти со сериозни постоечки болести, на пример, сепса (видете дел 4.8 Несакани дејства).

Пациентите треба да се советуваат да престанат со третман и да се јават кај нивниот лекар доколку има знаци и симптоми на развој на хепатално заболување, како што се анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или чувствителен стомак.

Егзацербација на миастенија гравис

Флуорохинолоните, вклучувајќи го и левофлоксацинот, имаат невромускулна блокирачка активност и може да ја влошат мускулната слабост кај пациентите со миастенија гравис. Постмаркетиншки сериозни несакани реакции, вклучувајќи и смртни случаи и потреба од респираторна поддршка, биле пријавени после флуорохинолонска употреба кај пациенти со миастенија гравис. Левофлоксацин не се препорачува кај пациенти со позната историја на миастенија гравис.

Пореметувања во видот

Доколку се појават некакви ефекти врз очите, или оштетен вид, веднаш треба да се консултира специјалист. (видете дел 4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини и 4.8 Несакани дејства).

Суперинфекции

Употребата на левофлоксацин, особено ако е продолжена, може да резултира со прекумерен раст на не-осетливи микроорганизми. Ако се појави суперинфекција за време на терапијата, треба да се превземат соодветни мерки.

Интерференција со лабораториските тестови

Кај пациенти третирани со левофлоксацин, определување на опијати во урината може да даде лажно-позитивни резултати. Може да биде потребно да се потврди позитивен опијатен скрининг со друга поспецифична метода.

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

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Ефекти на другите лекови врз Флексид

Соли на железо и цинк, антациди кои содржат магнезиум или алуминиум, диданозин

Апсорбцијата на левофлоксацин е значајно намалена при негова истовремена употреба со соли на железо, антациди кои во својот состав содржат магнезиум или алуминиум, диданозин (диданозин формулации со алуминиум или магнезиум кои содржат пуферски системи). Истовремена администрација на флуорохинолони со мулти-



витамини кои содржат цинк ја намалува оралната апсорпција на флуорохинолоните. Препорачливо е препаратите кои во својот состав содржат двовалентни или тривалентни катјони, како што се солите на железо, цинк и антацидите кои содржат магнезиум или алуминиум, или диданозин (само диданозин формулации со алуминиум или магнезиум кои содржат пуферски системи) да не се земаат два часа пред или по администрацијата на Флексид (видете дел 4.2 Дозирање и начин на употреба). Калциумовите соли имаат минимален ефект на оралната апсорпција на левофлорксацинот.

Сукралфат

Биорасположивоста на Флексид е значајно намалена при истовремена администрација со сукралфат. Кога пациентот треба да ги зема двата лека сукралфат и левофлорксацин, најголема корист се постигнува со администрација на сукралфатот два часа по администрацијата на Флексид (видете дел 4.2 Дозирање и начин на употреба).

Теофилин, фенбуфен или слични нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs)

Не се регистрирани фармакокинетски интеракции при истовремена употреба на левофлорксацин и теофилин во спроведените клинички испитувања.

Меѓутоа, може да дојде до изразито намалување на прагот за појава на церебрални конвулзии при истовремена употреба на хинолони со теофилин, нестероидни антиинфламаторни лекови или други лекови кои го намалуваат прагот за појава на конвулзии.

Концентрациите на левофлорксацин биле за 13% повисоки при негова администрација заедно со фенбуфен во однос на монотерапијата само со левофлорксацин.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имаат статистички значаен ефект врз елиминацијата на левофлорксацин. Реналниот клиренс на левофлорксацин бил намален по администрација на циметидин (24%) и пробенецид (34%). Ова е од причина што двата лека ја блокираат бубрежната тубуларна секреција на левофлорксацин. Меѓутоа, во спроведените клинички студии, овие статистички сигнификантни кинетски разлики малку е веројатно дека ќе имаат клиничко значење.

Претпазливост е потребна при истовремена употреба на левофлорксацин со други лекови кои влијаат на бубрежната тубуларна секреција, како што се пробенецид и циметидин, особено кај пациентите со бубрежни оштетувања.

Други значајни информации

Клиничките фармаколошки студии покажале дека фармакокинетиката на левофлорксацин не била клинички значајно пореметена при истовремена администрација на левофлорксацин со следните лекови: калциум карбонат, глибенкламид, ранитидин, дигоксин.



Ефектот на Флексид врз други лекови

Циклоспорин

Полуживотот на циклоспорин бил за 33% зголемен при истовремена администрација со левофлоксацин.

Витамин К антагонисти

Кај пациенти третирани со левофлоксацин во комбинација со витамин К антагонисти (пр. варфарин), регистрирана е појава на зголемени вредности на коагулационите параметри (PT/INR) и/или крварење кое може да биде од тежок карактер. Поради тоа, кај пациентите кои примаат витамин К антагонисти, потребен е мониторинг на коагулационите параметри (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Лекови кои го продолжуваат QT-интервалот

Флексид како и другите флуорохинолони, треба да се употребува со внимание кај пациенти кои примаат лекови кои го продолжуваат QT-интервалот (на пр: класа IA и III анти-аритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Други значајни информации

Во фармакокинетска студија за интеракции, е покажано дека левофлоксацин не влијае на фармакокинетиката на теофилин (кој е супстрат на CYP1A2), што покажува дека левофлоксацин не е инхибитор на CYP1A2.

Други форми на интеракции

Храна

Нема клинички значајни интеракции со храната. Поради тоа, Флексид таблетите можат да се земаат без оглед на внесот на храна.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Постојат ограничени податоци за употребата на левофлоксацин кај бремени жени. Студиите кај животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот). Меѓутоа, во отсуство на податоци од испитувања кај луѓе и поради податоците од експерименталните студии кај животни кои укажуваат на ризик од оштетувања на 'рскавицата кај организми во фаза на раст поради флуорохинолони, Флексид не смее да се користи во текот на бременоста (видете дел 4.3 Контраиндикации и 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот).

Лактација

Флексид е контраиндициран кај доилки. Постојат недоволни информации за излучувањето на Флексид во мајчиното млеко, но сепак некои други флуорохинолони се излучуваат во мајчиното млеко. Во отсуство на податоци од испитувања кај луѓе и врз основа на податоците од експерименталните студии кај животни кои покажуваат ризик од



оштетувања на 'рскавицата кај организми во фаза на раст при употреба на флуорохинолони, Флексид не смее да се користи кај доилки (видете дел 4.3 Контраиндикации и 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот).

Плодност

Флексид не предизвикал оштетувања во фертилитетот или репродуктивните перформанси кај стаорци.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Одредени несакани дејства (пр. вртоглавица, поспаност, визуелни пореметувања) можат да ја намалат способноста на пациентот за концентрација и реакција, поради што може да претставуваат ризик во ситуации каде овие способности се од посебно значење (како што се управување на автомобил или ракување со машина).

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Податоците за несаканите дејства се стекнати од клиничките студии во кои биле вклучени повеќе од 8300 пациенти и од стекнатите пост-маркетиншки искуства. Инциденцата на несаканите дејства е извршена според следната класификација:

многу чести ($\geq 1/10$),
чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
многу ретки ($< 1/10000$),
непозната честота-фреквенцијата не може да се одреди од расположивите податоци.

Инфекции и инфестации

Помалку чести: габични инфекции, вклучувајќи кандида инфекција.

Пореметувања во крвта и лимфниот систем

Помалку чести: еозинофилија, леукопенија

Ретки: неутропенија, тромбоцитопенија

Непозната честота: хемолитичка анемија, панцитопенија, агранулоцитоза.

Пореметувања во имунолошкиот систем

Ретки: ангиоедем, хиперсензитивност (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања)

Непозната честота: анафилактичен шок^a, анафилактичен шок^a (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Пореметувања во метаболниот и нутритивниот статус

Помалку чести: анорексија

Ретки: хипогликемија, посебно кај дијабетичари (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања)



Непозната честота: хипергликемија, хипогликемична кома (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања)

Психијатриски пореметувања

Чести: несоница;

Помалку чести: анксиозност, конфузија, нервоза;

Ретки: психотични реакции (пр. халуцинации, параноја), депресија, агитација, абнормални соншта, кошмари;

Непозната честота: психотични пореметувања со само-загрозувачко однесување, вклучувајќи самоубиствени идеи или обид за самоубиство (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања)

Пореметувања во нервниот систем

Чести: главоболка, зашеметеност/вртоглавица;

Помалку чести: поспаност, тремор, дисгеузија;

Ретки: конвулзии, парестезии (видете делови 4.3 Контраиндикации и 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања),

Непозната честота: периферна сензорна невропатија (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања), промени во осетот за мирис (паросмија), вклучувајќи и отсуство на осетот за мирис (аносмија), дискинезија, екстрапирамидално растројство, отсуство на осетот за вкус, синкопа, бенигна интракранијална хипертензија.

Пореметувања во видот

Ретки: визуелни пореметувања, како што е заматен вид (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања);

Непозната честота: минлива загуба на видот (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања);

Пореметувања на увото и лабиринтот

Помалку чести: вртоглавица;

Ретки: тинитус;

Непозната честота: губење на слухот, оштетен слух;

Кардиоваскуларни пореметувања

Ретки: тахикардија, палпитации, хипотензија;

Непозната честота: вентрикуларна тахикардија која може да резултира со срцев удар, вентрикуларна аритмија и torsades de pointes (воглавно забележани кај пациенти со ризик фактор за продолжување на QT-интервалот), EKG-продолжен QT интервал (видете го делот 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања и 4.9).

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Помалку чести: диспнеа;

Непозната честота: бронхоспазам, алергиски пневмонитис.

Гастроинтестинални пореметувања

Чести: мачнина, дијареа, повраќање;

Помалку чести: стомачна болка, диспепсија, надуеност, констипација;

Непозната честота: хеморагична дијареа која во многу ретки случаи може да е индикативна за ентероколитис, вклучувајќи и



псеудомембранозен колитис (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања), панкреатитис.

Хепатобилијарни пореметувања

Чести: зголемени хепатални ензими (пр. ALT/AST), GGT, алкална фосфатаза);

Помалку често: зголемен билирубин.

Непозната честота: жолтица и тешка хепатална повреда, вклучувајќи и случаи со фатална акутна црнодробна инсуфициенција, првенствено кај пациенти со тешки болести (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања), хепатитис.

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво⁶

Помалку често: исип, пруритус, уртикарија, хиперхидроза.

Непозната честота: токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-синдром, еритема мултиформе, фотосензитивни реакции (видете дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања), леукоцитокластичен васкулитис, стоматитис.

Мускулоскелетни и сврзно ткивни пореметувања

Помалку често: артралгија, миалгија;

Ретки: тетивни пореметувања (видете го делот 4.3.Контраиндикации и 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања) вклучувајќи тендинитис, (пр. Ахилова тетива) (видете го делот 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања), мускулна слабост, која може да биде од посебно значење кај пациенти со миастенија гравис (видете го делот 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Непозната честота: рабдомиолиза, руптура на тетива (на пр Ахилова тетива) (видете дел 4.3 Контраиндикации и 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања), руптура на лигаменти, мускулна руптура, артритис.

Бубрежни и уринарни пореметувања

Чести: зголемен серумски креатинин

Многу ретки: акутна бубрежна инсуфициенција (на пример поради интерстицијален нефритис).

Општи пореметувања и реакции на местото на апликација

Помалку често: астенија;

Ретки: пирексија;

Непозната честота: болка (вклучувајќи болка во грбот, градите и екстремитетите).

а. Анафилактични и анафилактоидни реакции понекогаш може да се јават дури и после првата доза.

б. Мукокутани реакции понекогаш може да се случи дури и после првата доза.

Други несакани дејства кои можат да бидат пропратени со употреба на флуорохинолони

- Напади на порфирија кај пациенти со порфириј



4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Согласно токсиколошките анимални студии и клиничките фармаколошки студии со супратерапевтски дози, најзначајни симптоми кои може да се очекуваат по акутно предозирање со Флексид таблети се од страна на централниот нервен систем и тоа во форма на конфузија, вртоглавица, пореметувања во свесноста и напади на конвулзии и продолжување на QT интервалот, како и гастроинтестинални реакции како што се мачнина и мукозни ерозии.

ЦНС ефекти вклучувајќи конфузија, конвулзии, халуцинации, и тремор се забележани во постмаркетиншките истражувања.

Во случај на предозирање, треба да се спроведе симптоматски третман. Потребно е да се спроведе и ЕКГ мониторинг на пациентот поради можноста од продолжување на QT интервалот. За заштита на гастричната мукоза можат да се употребат антациди. Хемодијализата, вклучувајќи ја и перитонеалната дијализа и CAPD не се ефикасни во отстранувањето на левофлоксацин од организмот.

Специфичен антидот не постои

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Хинолонски антибактериски лекови, флуорохинолони.

АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетска антибактериска супстанција од групата на флуорохинолони. Левофлоксацин е S-енантиомер на рацемската активна супстанција офлоксацин.

Механизам на дејство

Како флуорохинолонски антибиотик, левофлоксацин делува на DNK-DNK-гираза комплексот и на топоизомераза IV.

PK/PD соодност

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

Механизам на резистентност

Резистентност кон левофлоксацин е стекната преку процес на мутација на тип II топоизомераза, ДНА гираза, и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност како бариера на пермеација (карактеристични за *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми на ефлукс исто така можат да ја афектираат суспектабилноста кон левофлоксацин.

Забележана е вкрстена резистентност помеѓу левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизмот на дејство генерално не постои вкрстена резистентност помеѓу левофлоксацин и други класи на антибактериски агенси.

Гранични вредности EUCAST препорачаните MIC (минимална инхибиторна концентрација) вредности за левофлоксацин, класифицирајќи ги осетливите од средно осетливите микроорганизми и средно осетливите од резистентните микроорганизми се презентирани во табелата:

Патоген	Осетливи	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤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> ^{2, 3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Non-species related breakpoints ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

1. Граничните вредности се однесуваат на терапија со високи дози

2. Можна е појава на ниска флуорокинолон резистенција кај инфекции со *H. Influenzae* на респираторен тракт, но не постојат податоци дека е со клиничка важност

3. Видови со MIC вредности над суспектната гранична вредност се многу ретки или не се забележани. Тестови за идентификација и антимикуробна активност на вакви изолати, мораат да бидат повторени. Доколку резултатот е потврден, изолатот мора да биде пратен во референтна лабораторија. Додека не постои доказ кој се однесува на клинички одговор за постоење на вакви изолати, тие се водат како резистентни.

4. Граничните вредности се однесуваат на орални дози од 500mg x1 до 500mg x 2 и интравенски дози од 500mg x1 до 500mg x 2.

Преваленцата на резистентност може да варира од географската област и од времето на земените примероци, поради што е пожелно да се добијат локални информации за резистентноста, особено приклучен на тешки инфекции. Поради тоа, следните информации преставуваат само апроксимативен водич за тоа дали микроорганизмите се осетливи или не на левофлоксацин.



Осетливи микроорганизми

Грам-позитивни аероби

<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus methicillin-susceptible</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococci, group C and G</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>

Грам-негативни аероби

<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus para-influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>

Анаероби

Peptostreptococcus

Други

<i>Chlamydia pneumoniae*</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Legionella pneumophyla*</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Chlamidia trachomatis</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>

Видови кај кои стекнатата резистентност може да биде проблем

Грам-негативни аероби

<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>



<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>

Грам-позитивни аероби

<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus methicillin-resistant</i> [#]
<i>Coagulase negative Staphylococcus spp</i>

Анаероби

Bacteroides fragilis

Наследно резистентни видови

Грам-позитивни аероби

Enterococcus faecium

[#] *Methicillin-* резистентни *S.aureus* многу е веројатно да поседуваат и корезистентност на флуорокинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

После перорална администрација, левофлоксацин брзо и речиси комплетно се апсорбира, при што максималните плазматски концентрации се постигнуваат во тек на еден до два часа. Абсолютната биолошка расположивост изнесува приближно 100%. Храната има мал ефект врз апсорпцијата на левофлоксацин.

Steady state се постигнува за време од 48 часа после доза од 500mg дадена еднаш или два пати дневно.

Дистрибуција

Приближно 30 до 40% од левофлоксацин се врзува за серумските протеини.

Волуменот на дистрибуција на левофлоксацин изнесува приближно 100L, после единечна или повторена доза од 500mg, што наведува на широка дистрибуција во ткивата.

Дистрибуција во ткивата и телесните течности

Левофлоксацин пенетрира во бронхијалната мукоза, епителијалната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белите дробови, кожата (течноста од меурите), ткивото на простатата и урината. Левофлоксацин има слаба пенетрација во цереброспиналната течност.

Метаболизам

Левофлоксацин се метаболизира во многу мал степен, а негови метаболити се дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. На



овие метаболити отпаѓа помалку од 5% од дозата екскретирана во урината.

Левифлоксацин е стереохемиски стабилен и не подлежи на хирална инверзија.

Екскреција

После перорална и интравенска администрација, левифлоксацин се елиминира релативно споро од плазмата ($t_{1/2}$: 6-8 часа). Екскрецијата примарно се остварува преку бубрежен пат (> 85% од администрираната доза).

Тоталниот клиренс на левифлоксацин после администрација на доза од 500mg, изнесува 175 ± 29.2 ml/min

Не постојат големи разлики во фармакокинетиката на левифлоксацин по интравенска и перорална администрација, што укажува на тоа дека пероралната и интравенската употреба се взаемно заменливи.

Линеарност

Левифлоксацин има линеарна фармакокинетика од 50 до 1000mg

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Фармакокинетиката на левифлоксацин ја менуваат бубрежните оштетувања. Функционалната ренална елиминација и клиренсот на креатинин се намалуваат при оштетување на бубрежната функција, додека елиминациониот полуживот се зголемува како што е покажано во табелата подолу:

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20-40	50-80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$T_{1/2}$	35	27	9

Постари пациенти

Нема сигнификантни разлики во кинетиката на левифлоксацин помеѓу младите и старите лица, со исклучок на оние пропратени со оштетена бубрежна функција.

Полово-специфични разлики

Полово-специфичната анализа покажала мали до маргинални разлики во фармакокинетиката на левифлоксацин. Нема податоци дека овие полови разлики имаат клиничко значење.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОТ

Претклиничките податоци покажуваат дека не постои специјална опасност за луѓето базирано на конвенционалните студии за токсичност на единечна доза, токсичност на повторена доза, карциноген потенцијал и токсичност врз репродуктивниот систем и развој.

Левифлоксацин не предизвикал оштетување на фертилитетот или на репродуктивниот перформанс кај стаорци. Единствениот ефект кој го имал врз фетусите бил одложено созревање, како резултат на токсичноста врз мајката.



Левифлоксацин не предивикал генска мутација во бактериски клетки или бактерии на цицачи, но индуцирал аберација на хромозоми во клетки од бели дробови кај Кинески стаорец *in vitro*. Овие ефекти се должат на инхибиција на топоизомераза II. *In vivo* тестовите не покажале генотоксичен потенцијал.

Студиите врз глувци покажале дека левифлоксацин има фототоксични ефекти во многу високи дози. Левифлоксацин не манифестираше знаци за генотоксичен потенцијал во тестот на фотомутагеност, а го намалил развојот на туморот во фотоканцерогениот тест.

Како и другите флорохинолони, левифлоксацин делува на зглобовите кај стаорците и кучињата. Овие наоди биле поизразени кај младите животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Таблетно јадро:

Лактоза монохидрат, повидон, натриум скробен гликолат, талк, колоидна анхидридна силика, кроскармелоза натриум, глицерол дибехенат.

Филм-обвивка:

Хипромелоза, хидроксипропилцелулоза, макрогол 6000, жолт железо оксид, црвен железо оксид, титаниум диоксид, талк.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не постои.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување.

Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Кутија со 10 филм-обложени таблети (1x10) во блистер пакување (PVC/TE/PVDC/Al).

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Не постојат.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

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



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-10454/08

15-10455/08

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ
ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО
ОДОБРЕНИЕ**

27.04.2009

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2017

