

АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Алволамид Т 500 mg, филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм обложена таблета содржи левофлоксацин хемихидрат соодветно на 500 mg левофлоксацин.

Екципиенси: филм-обложените таблети го содржат следниот ексципиент: FD&C yellow 6/Sunset Yellow aluminium lake.

За комплетна листа на ексципиенси, погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети. Портокалови, издолжени, биконвексни филм-обложени таблети со прекршна црта. Таблетата може да се подели на два еднакви дела.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Алволамид Т се користи кај возрасни пациенти во терапија на следниве инфекции. (Видете во делот 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, Алволамид Т треба да се користи само кога се смета за несоодветна употребата на антибактериски агенси, кои вообичаено се препорачуваат како почетна терапија кај овие инфекции.

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

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

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

4.2 Дозирање и начин на употреба



1

АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

Таблетите се аплицират еднаш или два пати на ден. Дозата зависи од типот и тежината на инфекцијата како и од осетливоста на патогениот причинител.

Алволамид Т може исто така да се користи за комплетирање на терапевтски третман кај пациенти кои покажале подобрување за време на иницијалната терапија со интравенски левофлосацин. Треба да се земе во предвид биоеквивалентноста на парентералната и на оралната форма, што дозволува користење на иста доза од лекот со два различни начини на примена.

Дозирање

За Алволамид Т, 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 бактериска 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
Неkomplициран циститис	250 mg, еднаш на ден	3 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

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	потоа: 125 mg/ 48	потоа: 125 mg/ 24	потоа: 125 mg/ 24



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

(вклучително хемодијализа и CAPD) ¹	часа	часа	часа
--	------	------	------

¹ По 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 левофлорксацин не зависи од црниот дроб и најголем дел од лекот се елиминира преку бубрезите.

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").

Деца

Левофлорксацин е контраиндициран за употреба кај деца и адолесценти во раст (под 18 години)(видете дел 4.3).

Начин на администрација

Таблетите Алволамид Т 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.

Таблетите Алволамид Т треба да се земат најмалку два часа пред, или после примањето на железни соли, цинкови соли, антациди што содржат магнезиум или алуминиум, 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

Лекот не смее да се применува во следните ситуации:

- позната пречувствителност на левофлорксацин или на други кинолони, или на некоја од помошните супстанции на лекот, наброени во делот 6.1;
- 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 Предупредување и мерки на претпазливост

Постои голема веројатност метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* (MRSA) да има ко-резистенција 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, додека често препорачуваните антибиотици за терапија на MRSA се сметаат за несоодветни.

Левифлоксацинот може да се применува во терапија на Акутен бактериен синуситис, и акутна егзацербација на хроничен бронхитис, кога овие овие инфекции се адекватно дијагностицирани.

Резистенцијата на *E. coli* (најчест патоген, инволвиран во инфекции на уринарниот систем) кон флуорокинолоните – варира во различни земји од Европската унија. Препишувачите 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.

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 секции 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 Алволамид Т (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 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 после терапија со левофлоксацин. Во случај на суспектна, или докажана болест асоцирана со



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

Clostridium difficile, третманот со Алволамид Т 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 церебралниот праг на надразливост 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 дефициенција на глюкоза-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 се користи кај вакви пациенти, треба да се следи и потенцијалната појава на хемолиза.

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 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 левофлоксацин (видете секција 4.8). Пациентите 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



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

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. (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 Алволамид Т 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 левофлоксацин. 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 левофлоксацин треба да се прекине и да се превземат соодветни мерки. Левофлоксацин треба внимателно да се применува кај психотични пациенти со историја на психијатрска болест.

Пролонгирање на QT интервал-от

Потребно е внимание при употребата на флуорокинолони вклучително и левофлоксацин 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);
- нарушувањена 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 левофлоксацин кај оваа популација.

(видете дел 4.2 (постари пациенти), 4.5, 4.8, и 4.9).

Периферна невропатија



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

Кај пациентите на терапија со кинолони вклучувајќи го и левофлоксацин пријавени се случаи на сензитивна или сензомоторна периферна невропатија која може да има и нагол почеток (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 иреверзибилни оштетувања.

Хепатобилијарни оштетувања

Пријавени се случаи на хепатална некроза до фатална хепатална инсуфициенција кај пациенти кои биле на терапија со левофлоксацин, 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 левофлоксацин и да побараат помош од 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. 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. (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 посепифични методи.

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

Лекот Алволамид Т содржи боја sunset yellow (E110) која може да предизвика појава на алергиски реакции.

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



Влијание на други медицински производи врз ефектот на левофлоксацин

Железни соли, цинкови соли, антациди кои содржат магнезиум или алуминиум, диданосин

Апсорпцијата на левофлоксацин сигнификантно се намалува при конкомитантна употреба на соли на железо, антациди кои содржат магнезиум или алуминиум или диданосин (само оние формулации на диданосин кои содржат алуминиумски или магнезиумови пуферирачки агенци). Истовремена администрација на флуорокинолони со мултивитамини кои содржат цинк, ја намалува нивната орална апсорпција. Се препорачува препаратите кои содржат двовалентни или тривалентни катјони како соли на железо, цинкови соли, антациди кои содржат магнезиум или алуминиум или диданосин (само оние формулации на диданосин кои содржат алуминиумски или магнезиумови пуферирачки агенци) не треба да се земаат 2 часа пред или после земањето на таблетите Алволамид Т. (дел 4.2). Калциумовите соли имаат минимален ефект на оралната апсорпција на левофлоксацин.

Сукралфат

Биорасположивоста на Алволамид Т сигнификантно се намалува при коадминистрација на левофлоксацин и 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 клиничките студии не беа утврдени фармакокинетски интеракции помеѓу левофлоксацин и теофилин. При конкомитантна примена на кинолони и теофилин, не-стероидни антиинфламаторни лекови или други агенци 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. 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



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

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 ко-администрација со левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Регистрирани се продолжени тестови за 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.

Други форми на интеракции

Земање на лекот со храна

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

4.6. Фертилитет, бременост и доене

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 (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 од оштетување на рскавицата на организмот во раст од примената на флуорокинолони, левофлоксацин е контраиндициран за употреба за време на бременост (дел 4.3 и 5.3).



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

Доење

Левифлоксацин е контраиндициран за употреба за време на доење. Нема доволно податоци за екскреција на левифлоксацин во хуманото млеко. Познато е дека други флуорокинолони се екскретираат во мајчиното млеко. Во одсуство на податоци од студии со примена на левифлоксацин за време на доење и заради експериментално утврдениот ризик од флуорокинолоните во оштетување на рскавицата на организмот во раст, левифлоксацин е контраиндициран за употреба за време на доење. (Дел 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Левифлоксацинот 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 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).

Несаканите дејства се представени според намалување на нивниот интензитет.



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

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 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			Ангиоедем, Хиперсензитивност (видете дел 4.4)	Анафилактичен шок ^a Анафилактоиден шок ^a (свидете 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	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 (види дел 4.4)
Нарушување на нервниот систем	Главоболка Вртоглавица	Сомноленција Тремор Нарушен осет за вкус	Конвулзии (види дел 4.3 и 4.4) Парестезија	Периферна сензорна невропатија (види дел 4.4) Периферна сензорна моторна невропатија (види дел 4.4) Паросмиа вклучувајќи аносмија Дискинезија екстрапирамидални нарушувања



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

				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)
Нарушување на увото лабитинтот		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 torsade de pointes (пријавени претежно кај пациенти со ризик фактори на продолжување на QT интервалот), Електрокардиографски продолжен QT интервал (види дел 4.4 и 4.9)
Васкуларни нарушувања	Се однесува само на интравенската форма: флебитис		Хипотензија	
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Диспнеа		Бронхоспазам Алергиски пневмонитис



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

Гастро-интестинални 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 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 (види 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 (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 пример, 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 пример, Ахилова тетива) (види дел 4.3 и 4.4) Руптура на лигаменти Руптура на мускулите Артритис

АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

Ренални Уринарни нарушувања	и		Покачен креатинин во крвта	Акутна ренална инсуфициенција (на пример поради интерстицијален нефритис)	
Општи нарушувања нарушувања местото апликација	и на на	Се однесува само на IV форма: Реакција на местото на инфузија (болка, црвенило)	Астенија	Пирексија	Болка (вклучувајќи болки во грбот, градите и екстремитетите)

^a Анафилактични и анафилктоидни 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 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. За заштита на гастричната мукоза може да се аплицираат антациди. Хемодијализата, вклучувајќи ја и перитонеалната дијализа и CAPD не се ефикасни во одстранување на левофлоксацин од телото. Нема специфичен антидот за левофлоксацин.



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

5 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Анти-инфективни средства за системска употреба- Антибиотици за системска употреба-Кинолони-Флуорокинолони

АТС код: J01MA12

Левифлоксацин е синтетски антибиотик кој припаѓа на класата флуорокинолони и представува S (-) енантиомер на рацемазната 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 levofloxacin.

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.	≤ 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. A, B, C, G	≤ 1 mg/L	>2 mg/L



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

<i>H. influenzae</i> ^{2,3} <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 треба 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.

Антибактериски спектар

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



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
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*
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
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Анаеробни бактерии

Bacteroides fragilis

Инхерентно резистентни соеви

Аеробни грам позитивни бактерии



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

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. Максимална концентрација во плазмата се постигнува 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 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 цереброспиналниот ликвор.

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 возможен премин од еден на друг начин на апликација.



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

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 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

Не-клиничките 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 топоизомераза 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.



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

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

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Екципиенси

Јадро на таблетата

- Микрокристална целулоза
- Хидроксипропил целулоза
- Кросповидон
- Магнезиум стеарат

Филм обложување

- Хипромелоза
- FD&C Blue2#indigo carmine aluminium lake (E132)
- FD&C yellow6#sunset yellow aluminium lake (E110)
- Црвен железен оксид (E172)
- Макрогол 4000
- Титаниум диоксид (E171)
- Жолт железен оксид

6.2 Инкомпатибилност

Нема податоци за инкопатибилност.

6.3 Рок на употреба

4 години.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Лекот треба да се чува во оригиналното пакување, заштитен од светлина.

6.5 Пакување

Картонска кутија со транспарентен PVC/PE/PVDC/Al блистер.

Достапни се пакувања со 10 филм-обложени таблети.

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Прекршната линија служи за адаптирање на дозата кај пациентите со бубрежно нарушување.

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

7. ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител: Pharmathen S.A. 6 Dervenakion Str. 153 51 Pallini, Attiki,



АЛВОЛАМИД Т 500 mg, филм обложени таблети

Носител на одобрението за промет:

Алвоген ДОО Барице – Претставништво Скопје ,

ул Козара 13А,

1000 Скопје. Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-4723/12

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

29.11.2012

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2015

