

1.3 Информации за производот

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

POTANT-SANOVEL 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 500 mg на левофлоксацин како активна супстанција што одговара на 512.46 mg на левофлоксацин hemihydrate.

За целосна листа на експонирани видови во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Бледо жолтеникава портокалова боја, филм-обложени таблети.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Терапевтски индикации

POTANT-SANOVEL е индициран за лечење на инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на левофлоксацин како што се:

- **Акутен бактериски синусит:** Инфекции предизвикани од *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis*
- **Акутен бактериски бронхит и егзацербација на хроничен бронхит:** Инфекции предизвикани од *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* или *Moraxella catarrhalis*
- **Нозокомијална пневмонија:** Инфекции предизвикани од бактерии осетливи на метицилин: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Streptococcus pneumoniae*
- **Вонболнички стекната пневмонија:** Инфекции предизвикани од *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (вклучувајќи видови осетливи на penicilline), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* или *Mycoplasma pneumoniae*
- **Комплицирани инфекции на уринарниот тракт, вклучувајќи пиелонефритис:** предизвикани од *Escherichia coli*; инфекции предизвикани од *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* или *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Неkomplицирана инфекции на уринарниот тракт:** Инфекции предизвикани од *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* или *Staphylococcus saprophyticus*
- **Тешки инфекции на кожата и меките ткива:** инфекции предизвикани од бактерии осетливи на метицилин: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* или *Proteus mirabilis*
- **Неkomplицирани инфекции на кожата и меките ткива:** апсцес, целулитис, импетиго, furuncles, pyodermatitis, инфекции на рани предизвикани од *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*



• **Хроничен бактериски простатит:** Инфекции предизвикани од *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* или *Staphylococcus epidermidis*.

При пропишувањето на POTANT-SANOVEL треба да се држите до националните и/или локалните насоки за правилна употреба на флуорокинолоните.

4.2 Дозирање и начин на администрација

POTANT-SANOVEL таблети се применуваат еднаш или двапати дневно. Дозата зависи од видот и тежината на инфекцијата како и од осетливоста на микроорганизмите.

Времетраење на третманот

Траењето на терапијата зависи од текот на болеста. Како кај секоја антибиотска терапија, употребата на POTANT-SANOVEL би требало да се продолжи минимум 48-72 часа од кога пациентот ќе стане афебрилен или се постигне бактеријска ерадикација.

Начин на употреба

Таблетите POTANT-SANOVEL треба да се проголтаат со доволно количество течност. Може да се кршат по делбената линија за подесување на дозата. Таблетите може да се земаат со оброк или измеѓу оброци. Таблетите POTANT-SANOVEL треба да се земат најмалку два часа пред или после земање на соли на железо, антациди и сукралфат со оглед на тоа дека може да се јави намалена ресорпција (видете го делот 4.5).

Дозирање

Дозирањето на POTANT-SANOVEL кај лица со нормална ренална функција (клиренс на креатинин ≥ 50 ml/min) е според следните препораки:

Дозирање кај пациенти со нормална бубрежна функција (creatinine clearance > 50 ml/min)

Индикации	Препорачана дневна доза (според тежината)	Duration of treatment
Акутен синусит	500 mg еднаш дневно	10 - 14 дена
Акутна егзацербација на хроничен бронхит	250 до 500 mg еднаш дневно	7 - 10 дена
Возбуднички стекната пневмонија	500 mg еднаш до два пати дневно	7 - 14 дена
Нозокомијална пневмонија	750 mg еднаш дневно	7-14 дена
Комплицирани инфекции на уринарниот тракт, вклучувајќи пиелонефритис	250 mg еднаш дневно	7 - 10 дена
Неkomplицирани инфекции на уринарниот тракт	250 mg дневно	3 дена
Хроничен бактериски простатит	500 mg еднаш дневно	28 дена
Инфекции на кожа и мекки ткива	250 mg еднаш дневно или 500 mg еднаш до два пати дневно	7 - 14 дена



посебни инструкции

поременена ренална функција (creatinine clearance < 50ml/min)

Режим на дозирање

	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Creatinine clearance	<i>Прва доза: 250 mg</i>	<i>Прва доза: 500 mg</i>	<i>Прва доза: 500 mg</i>
50-20 ml/min	<i>потоа 125 mg/24 h</i>	<i>потоа 250 mg/24 h</i>	<i>потоа 250 mg/12 h</i>
19-10 ml/min	<i>потоа 125 mg 48 h</i>	<i>потоа 125 mg/24 h</i>	<i>потоа 125 mg 12 h</i>
< 10 ml/min (вклучувајќи haemodialysis и CAPD) ¹	<i>потоа 125 mg 48 h</i>	<i>потоа 125 mg/24 h</i>	<i>потоа 125 mg 24 h</i>

¹ Нема потреба од дополнителни дози по хемодијализа или континуирана амбулантска перитонеална дијализа (CAPD).

Нарушена функција на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата, бидејќи левофлосацин не се метаболизира значајно од страна на црниот дроб и главно се екскретира преку бубрежите.

Кај постарите лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите лица, освен ако нема пореметување на бубрежната функција. (Види дел 4.4 пролонгација на QT интервал).

кај децата

POTANT-SANOVEL е контраиндицирана кај децата и адолесценти во периодот на раст (види дел 4.3).

4.3 Контраиндикации

POTANT-SANOVEL таблети не смеа да се користи:

- кај пациенти кои се преосетливи на левофлосацин или други кинолони или било кој од ексципиентите.
- кај пациенти со епилепсија.
- кај пациенти со историја на нарушувања на тетива поврзани со администрација на флуорохинолони.
- кај децата или растечки адолесценти.
- во текот на бременоста.
- во доилки.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба

Во најтешките случаи на пневмококна пневмонија POTANT-SANOVEL не може да биде оптимална терапија.

Нозокомијални инфекции предизвикани од *P. aeruginosa* може да бара комбинирана терапија.



Тендинитис и руптура на тетива

Тендинитис ретко може да се случи. Тоа најчесто вклучува Ахиловата тетива и може да доведе до прекин на тетивата. Ризикот од тендинитис и прекин на тетивата е зголемена кај постарите лица и кај пациенти кои користат кортикостероиди. Внимателно следење на овие пациенти е неопходно ако примаат POTANT-SANOVEL. Сите пациенти треба да се консултираат со нивниот лекар доколку почувствуваат симптоми на тендинитис. Ако се јават знаци на тендинитис, третманот со POTANT-SANOVEL мора да биде запрен веднаш, и мора да се спроведе соодветно лекување (на пример, имобилизација) за погодените тетиви.

Clostridium difficile-асоцирана болест

Дијареа, особено ако е тешка, упорна и / или крвава, за време или после третманот со POTANT-SANOVEL таблети, може да биде симптоматично на Clostridium difficile-асоцирана болест, најтешката форма псевдомембранозен колитис. Ако псевдомембранозен колитис е суспектен, POTANT-SANOVEL таблети мора веднаш да се прекинат и пациентот треба да се третира со мерки на поддршка ± специфична терапија без одлагање (пр. орално ванкомицин). Производи кои предизвикуваат инхибиција на перисталтиката се контраиндирани во оваа клиничка состојба.

Пациенти предиспонирани за напади

POTANT-SANOVEL таблетите се контраиндирани кај пациенти со историја на епилеција и, како и со другите кинолони, треба да се користи со голема претпазливост кај пациенти предиспонирани за напади, како што се пациентите со претходни лезии на централниот нервен систем, истовремена терапија со fenbufen и слични нестероидни анти-инфламаторни лекови или со лекови кои го намалуваат церебралниот праг за конвулзии, како теофилин (види дел 4.5). Во случај на конвулзивни напади, третманот со левофлоксацин треба да се прекине.

Пациентите со G-6-фосфат дехидрогеназа

Пациенти со латентна или вистински дефекти во глюкоза-6-фосфат дехидрогеназата активност може да бидат склони кон хемолитички реакции кога се третираат со кинолонски антибактериски агенси, и левофлоксацин треба да се користи со претпазливост.

Пациенти со бубрежно оштетување

Левофлоксацинот се елиминира главно преку бубрезите, дозата на POTANT-SANOVEL треба да се прилагоди кај пациенти со ренално оштетување (види секција 4.2).

хиперсензитивни реакции

Levofloxacin може да предизвика сериозни, потенцијално фатални реакции на преосетливост (на пример, ангиоедем до анафилактичен шок), понекогаш со почетната доза (види дел 4.8). Доколку се јават било какви знаци треба да се прекине веднаш со третманот, веднаш и се јават кај нивниот лекар или итна служба.

хипогликемија

Како и кај сите кинолони, хипогликемија е регистрирана, обично кај дијабетични пациенти кои примаат конкомитантна терапија со орални хипогликемични агенти



(на пример, glibenclamide) или со инсулин. Во овие дијабетични пациенти, внимателно следење на гликоза во крвта е препорачливо. (Види дел 4.8).

Спечување на photosensitisation

Иако фотосензитивноста е многу ретка со левофлоксацин, се препорачува дека пациентите не треба да се изложуваат непотребно на силна сончева светлина или на вештачки UV зраци.

Пациенти третирани со витамин K антагонисти

Поради можното зголемување на коагулациони тестови (PT / INR) и / или крварење кај пациенти третирани со POTANT-SANOVEL во комбинација со витамин K антагонист (пр. варфарин), коагулациони тестови треба да се следи кога овие лекови се даваат едновременно (види дел 4.5).

продолжен QT интервал

Претпазливост треба да се преземат при користење флуорохинолони, вклучувајќи левофлоксацин, кај пациенти со познати фактори на ризик за пролонгирање на QT интервалот, како што се, на пример:

- Вроден долг QT синдром
 - Истовремена употреба на лекови кои го пролонгираат QT интервалот (на пр. класа IA и III антиаритмици, трициклически антидепресиви, макролиди).
 - електролитен дисбаланс (пр. хипокалемија, хипомагнезимија)
 - стари лица
 - Срцеви заболувања (на пример срцева слабост, инфаркт на миокардот, брадикардија)
- (Види дел 4.2 стари лица, дел 4.5, 4.8, дел 4.9).

Егзацербација на Myasthenia gravis

Флуорохинолони имаат нервно блокаторна активност и може да се влоши состојбата кај пациенти со Myasthenia gravis.

Кај пациенти со историја на Myasthenia gravis доколку е неопходен третман со флуорирани кинолони истиот да биде под посебен надзор.

периферна невропатија

Сензорни или сензоримоторна периферна невропатија е забележано кај пациенти кои примаат флуорохинолони, вклучувајќи левофлоксацин, кој може да биде брз во својот почеток. Levofloxacin треба да се прекине ако пациентот почувствува симптоми на невропатија со цел да се спречи развојот на неповратна состојба.

психотични реакции

Психотични реакции се пријавени кај пациенти кои примаат кинолони, вклучувајќи левофлоксацин. Во многу ретки случаи овие имаат напредувале до самоубиствени идеи понекогаш по само една доза од левофлоксацин (види дел 4.8). Во случај кај пациентот да се јават вакви реакции, левофлоксацин треба веднаш да се прекине и соодветни мерки воспостави. Претпазливост се препорачува ако левофлоксацин се користи кај психотични пациенти или кај пациенти со историја на психијатриски заболувања.



опијати

Кај пациенти третирани со левофлоксацин, определување на опијати во урината може да даде лажно-позитивни резултати.

Хепатобилијарни нарушувања

Случаи на хепатална некроза до опасна по живот хепатална инсуфициенција се регистрирани со употреба на левофлоксацин, првенствено кај пациенти со тешка основна болест, на пример, сепса (види дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат да запрат со третман и да се јават кај нивниот лекар доколку се појават симптоми на хепатална болест, како анорексија, жолтица, темна урина, чешање.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Апсорпцијата на Levofloxacin е значајно намалена доколку се зема заедно со соли на железо или магнезиум како и антациди кои во својот состав содржат алуминиум. Препорачливо е препаратите кои содржат бивалентни или тривалентни катјони, како што се железо или магнезиум како и антацидите да не се земаат 2 часа пред администрација на POTANT-SANOVEL (види дел 4.2). Нема интеракција со калциум карбонат.

сукралфат

Биорасположливоста на POTANT-SANOVEL таблети е значително намалена кога се администрира заедно со сукралфат. Ако кај пациентот е потребна едновремена апликација на сукралфат и POTANT-SANOVEL, најдобро е да се администрира сукралфатот 2 часа после администрација на POTANT-SANOVEL (види дел 4.2).

Теофилин, fenbufen или слични нестероидни анти-инфламаторни лекови

Не беа регистрирани фармакокинетски интеракции на левофлоксацин со теофилин во клинички студии. Сепак можно е намалување на прагот за појава на конвулзии кога кинолони се дадени истовремено со теофилин, нестероидни анти-инфламаторни лекови или други агенси кои можат да го намалат прагот за појава на конвулзии. Концентрациите на Levofloxacin се за околу 13% повисоки во присуство на fenbufen отколку кога се администрира сам.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин значајно влијаат на елиминацијата на левофлоксацин. Реналниот клиренс на левофлоксацин е намален со циметидин (24%) и пробенецид (34%). Тоа е затоа што двата лека се способни за блокирање на ренална тубуларна секреција на левофлоксацин.

Треба да се внимава кога левофлоксацин се дава едновременно со лекови кои влијаат на тубуларна бубрежна секреција како пробенецид и циметидин, особено кај пациенти со бубрежно оштетување.

Други релевантни информации

Не се регистрирани значајни интеракции кога левофлоксацинот се дава едновременно со: калциум карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

циклоспорин



Полуживотот на циклоспорин е зголемен за 33% кога едновременно се дава со левофлоксацин.

Витамин К антагонисти

Кај пациенти третирани со левофлоксацин во комбинација со витамин К антагонисти (пр. варфарин) регистрирани се покачени коагулациони тестови (PT / INR) и / или крварења, кое можат да бидат фатални. Коагулациони тестови, според тоа, треба да се следат кај пациентите третирани со витамин К антагонисти (види дел 4.4).

Нема клинички релевантни интеракција со храна.

4.6 Бременост и лактација

Бременост категорија Ц

Нема доволно податоци за употреба на levofloxacin кај бремени жени. Не се препорачува користење на POTANT-SANOVEL кај бремени жени. (види дел 4.3 и 5.3)

лактација

POTANT-SANOVEL таблети не смее да се користат во период на доене. (види дел 4.3 и 5.3)

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Некои несакани ефекти (на пример, вртоглавица, поспаност, визуелни нарушувања) може да ја намалат способноста на пациентот да се концентрира и соодветно реагира, и затоа може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се од особено значење (на пример, возење автомобил или управување со машина).

4.8 Несакани дејства

Информациите дадени подолу се базираат на податоците од клиничките студии кај повеќе од 5000 пациенти и обемот на пост маркетинг искуство.

Несаканите дејства се опишани според системот MedDRA класификацијата.

Фреквенции се дефинирани како : многу чести (1/10), чести (1/100, <1/10), помалку чести (1/1000, 1/100), ретки (1/10000, 1/1000), многу ретки (1/10000), а не е познато (не може да се процени од достапните податоци).

Во рамките на секоја фреквенција, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста.

Инфекции и инфестации

Невообичаени: Габични инфекции (и пролиферација на други отпорни микроорганизми)

Нарушувања на Крвниот и лимфниот систем

Невообичаени: леукопенија, еозинофилија

Ретки: тромбоцитопенија, неутропенија

Многу ретки: Агранулоцитоза

Не е познато: панцитопенија, хемолитичка анемија



Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу ретки: анафилактичен шок (види дел 4.4)

Анафилактичен и анафилатоидни реакции понекогаш може да се случи дури по првата доза

Не е познато: Преосетливост (види дел 4.4)

Метаболизмот и исхраната

Невообичаени: анорексија

Многу ретки: хипогликемија, особено кај дијабетични пациенти (види дел 4.4)

Психијатриски нарушувања

Невообичаени: несоница, нервоза

Ретки: психотични нарушувања, депресија, конфузија, агитација, анксиозност

Многу ретки: психотични реакции со авто-загрозување на однесување, вклучувајќи самоубиствени мисли или дела (види дел 4.4), халуцинација

Нарушувања на нервиот систем

Невообичаени: вртоглавица, главоболка, поспаност

Ретки: конвулзии, тремор, парестезија

Многу ретки: сензорни или сензоримоторна периферна невропатија, дистеузија вклучувајќи ageusia, parosmia вклучувајќи аносмија

Нарушување во видот

Многу ретки: визуелни нарушувања

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Ретки: бронхоспазам, диспнеа

Многу ретки: Пневмонитис алергиски

гастроинтестинални нарушувања

Чести: Дијареа, гадење

Невообичаени: повраќање, абдоминална болка, диспепсија, флатуленција, запек

Ретки: Дијареа-хеморагична која во многу ретки случаи може да биде показател за ентероколитис, вклучувајќи псевдомембранозен колитис

Хепатобилијарни нарушувања

Чести: хепаталните ензими зголеми (ALT / AST, алкална фосфатаза, GGT)

Невообичаени: Крв билрубин зголемена

Многу ретки: хепатитис

Не е познато: жолтица и тешка хепатална повреда, вклучувајќи и случаи со акутна црнодробна инсуфициенција, се пријавени со левофлоксацин, првенствено кај пациенти со тешка основните болести (види дел 4.4).

Кожа и поткожното ткиво

Невообичаени: исип, пруритус

Ретки: Уртикарија

Многу ретки: ангионевротски едем, фотосензитивност реакции

Не е познато: токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-синдром, еритема мултиформе, хиперхидроза



Мукокутани реакции понекогаш може да се случи дури по првата доза.

Мускулоскелетни и сврзно ткивни нарушувања

Ретки: Тетивните нарушување (види секција 4.4), вклучувајќи тендинитис (на пример, Ахилова тетива), артралгија, миалгија

Многу ретки: Тетивните прекин (види дел 4.4). Овој несакан ефект може да се случи во рок од 48 часа од почетокот на третманот и може да биде билатерална, мускулна слабост која може да биде од особено значење кај пациентите со мијастенија гравис. Не е познато: Рабдомиолиза

Бубрежни и уринарни пореметувања

Невообичаени: Крв креатинин зголемена

Многу ретки: Ренална инсуфициенција акутна (пр. поради нефритис интерстицијална)

Оптички нарушувања и состојби на местото

Невообичаени: астенија

Многу ретки: пирексија

Не е познато: Болка (вклучувајќи болка во грбот, градите и екстремитетите)

Други несакани ефекти кои се поврзани со флуорохинолони администрација вклучуваат:

- екстрапирамидни симптоми и други нарушувања на мускулна координација.
- преосетливост васкулитис.
- напади на порфирија кај пациенти со порфирија

4.9 Предозирање

Според токсичност студии кај животни или клинички студии изведени со високи терапевтски дози, најважните знаци може да се очекува по акутно предозирање на POTANT-SANOVEL таблети на централниот нервен систем со симптоми како што се конфузија, вртоглавица, нарушување на свеста, и конвулзивни напади, зголемување на QT интервалот, како и гастро-интестиналниот реакции како што се мачнина и мукозна ерозии.

Во случај на предозирање, симптоматски третман треба да се спроведува. ЕКГ мониторинг треба да се преземат, поради можноста на продолжување QT интервалот. Антациди може да се користи за заштита на гастричната слузница. Хемодијализа, вклучувајќи перитонеална дијализа и CAPD, не се ефикасни во отстранување левофлоксацин од телото. Специфичен антидот не постои.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: кинолонски антибактериски средства, флуорохинолони
АТС код: J01MA12

Levofloxacin е синтетски антибиотик од групата на флуорирани кинолони и е S (-) енантиомер на офлоксацин.

Механизам на дејство

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



PK/PD врска

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

Механизам на резистенција

Главен механизам на резистенција е последица *gyr-A* мутација. *In vitro*, постои вкрстена резистенција помеѓу левофлоксацинот и другите класи на антибактеријски лекови благодарение на механизмот на дејство.

Антибактеријски спектар

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) препорачува MIC за левофлоксацин развојувајќи ги осетливите и делумно осетливите од резистентните организми, за MIC-дозирање (mg/L).

Антибактеријски спектар во присуство на MIC на левофлоксацин според препораките на EUCAST прикажан е во табелата:

Причинител	Осетлив	резистентен
Enterobacteriaceae	≤ 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>Streptococcus</i>	≤ 2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/L	>2 mg/L
<i>H. influenzae M. catarrhalis</i> ²	≤ 1 mg/L	>1 mg/L
Неспецифични антибактеријски спектри ³	≤ 1 mg/L	>2 mg/L

¹ S/I антибактеријскиот спектар се зголемил од 1.0 на 2.0. Антибактеријскиот спектар зависи од употребената доза.

² Бактеријски соеви со вредности на MIC над S/I на испитуваниот опсег се многу ретки или засега не се пријавени. Идентификацијата и антимикробниот тест на осетливост на кој било изолат мора да се повторат и ако се потврди резултатот изолатот мора да се прати во референтна лабораторија.

³ Антибактеријски спектри на неспецифични бактеријски соеви се воглавно одредени на основа на фармакокинетичко фармакодинамски податоци и независни се од MIC дистрибуцијата или специфичните видови. Можат да се употребуваат само за видови на кои не е испитувано дејството на антибиотиките кои воглавно се испитуваат, а не може да се употребуваат за видови кои не се препорачуваат за испитување на осетливоста или за оние за кои нема доволно податоци на располагање дека тој вид е добар избор за тестирање (*Enterococcus*, *Neisseria*, Грам негативни анаеробни бактерии)



Clinical And Laboratory Standards Institute, formerly NCCSL (CLSI) препорачува MIC за одредување на антибактеријскиот спектар за левофлоксацин, одделувајќи ги осетливите од делумно осетливите и делумно осетливите од резистентните организми. Прикажан е резултат добиен при употреба на MIC на левофлоксацин ($\mu\text{g mL}$) или дифузија на рамна плоча (дијаметар на зона на инхибиција во mm при употреба 5 μg левофлоксацин на рамна плоча).

Антибактеријски спектар во присуство на MIC на левофлоксацин или дифузија на рамна плоча според препораките CLSI прикажан е во табелата:

Причинител	Осетлив	резистентен
Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
Non Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 2 \mu\text{g mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\leq 2 \mu\text{g mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1 \mu\text{g mL}$ $\geq 19 \text{ mm}$	$\geq 4 \mu\text{g mL}$ $\leq 15 \text{ mm}$
<i>Enterococcus spp.</i>	$\leq 2 \mu\text{g mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>H. influenzae M. catarrhalis</i> ¹	$\leq 2 \mu\text{g mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2 \mu\text{g mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>beta-hemolytic Streptococcus</i>	$\leq 2 \mu\text{g mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$

¹ Отсуство или ретка појава на резистентни соеви спречува дефинирање на било која друга категорија освен „осетливо“. За соеви кои покажале неосетливост, тестот на идентификација и микробиолошка осетливост мора да се потврди во референтна лабораторија користејќи CLSI референтен метод на разблажување.

Антибактеријски спектар

Преваленцата на резистенција може да варира географски и со времето за одобрениот вид, а информацијата за резистенција е посакувана, посебно кај лекувањето на тешките инфекции. Ако е неопходно, советот на стручњациите треба да се побара и во случаевите кога преваленцата на резистенција е таква да користи од употребата на лекот е дискутабилна.

Вообичаено осетливи видови

Аеробни Грам (+) бактерии:



*Staphylococcus aureus** (метацилин-осетливи соеви), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, group C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**

Аеробни Грам (-) бактерии

Burkholderia cepacia, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Moraxella catarrhalis**, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробни бактерии

Peptostreptococcus

Останати

*Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Видови кај кои може да се развие резистенција

Аеробни Грам (+) бактерии

*Enterococcus faecalis**, *Staphylococcus aureus* метацилин резистентни, *Staphylococcus coagulase spp*

Аеробни Грам (-) бактерии

*Acinetobacter baumannii**, *Citrobacter freundii**, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli**, *Morganella morganii**, *Proteus mirabilis**, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens**

Анаеробни бактерии

Bacteroides fragilis, *Bacteroides ovatus***, *Bacteroides thetaiotaomicron***, *Bacteroides vulgatus***, *Clostridium difficile***

* Клиничката ефикасност е покажана на осетливи изолати во потврдени клинички студии

** Умерена осетливост

Останати информации

Нозокомијални инфекции предизвикани од предизвикувачот *Pseudomonas aeruginosa* можат да бараат комбинирана терапија

5.2. Фармакокинетски податоци

Ресорпција

Орално употребен левофлоксацин брзо и скоро комплетно се ресорбира. Максималните концентрации се постигнуваат после 1 h. Апсолутната биолошка достапност е околу 100%. Храната има мал ефект на ресорпцијата на левофлоксацин.

Дистрибуција

Приближно 30-40% од левофлоксацинот е врзан за протеините на плазмата. Повеќекратно дозирање на левофлоксацин во доза од 500mg еднаш дневно покажува незначајна кумулација. Постои умерена, но предвидлива акумулација на левофлоксацин после доза од 500mg два пати дневно. Состојбата на равнотежа се постигнува после три дена.



Продирање во ткивата и телесните течности

Продирање во бронхијалната слузница и течностите на епителната обвивка

Максимални концентрации на левофлоксацин во бронхијалната слузница и течностите на епителната обвивка после употреба на 500mg биле 8.3µg/ml и 10.8µg/ml. Тие концентрации се постигнуваат за околу еден час после употребата.

Продирање во ткивото на белите дробови

Максимални концентрации на левофлоксацин во ткивото на белите дробови после 500mg биле 11.3µg/g, а достигнати се после 4 до 6 часа од употребата. Концентрацијата во белите дробови трајно била повисока од оние во плазмата.

Продирање во течноста во пликвите

Максималните концентрации на левофлоксацин од околу 4.0 и 6.7µg/ml во течноста на пликвите се постигнати за 2-4 часа после употребата од 500mg еднаш или два пати дневно во тек на три дена.

Продирање во цереброспиналната течност

Левофлоксацин слабо се пробива во цереброспиналната течност.

Продирање во ткивото на простата

После орална употреба на 500mg левофлоксацин еднаш дневно, во тек на три дена, средни вредности на концентрација во ткивото на простата биле 8.7µg/g, 8.2µg/g и 2.0µg/g после 2 часа, 6 часа, односно 24 часа. Средниот однос на левофлоксацин во простата плазмата бил 1.84.

Концентрација во урина

Средни концентрации во уриноот, 8 до 12 часа од употребата на еднократна орална доза од 150mg, 300mg или 500mg левофлоксацин, биле 44mg/L, 91mg/L, односно 200mg/L.

Метаболизам

Левофлоксацин се метаболизира во помала мерка, а метаболитите се дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин-N-оксид. Тие метаболити чинат помалку од 5% од дозата излачена преку уриноот. Левофлоксацин е стереохемијски стабилен и подлежи на хирална конверзија.

Излучување

Левофлоксацин се излучува релативно споро од плазмата (полувремето на елиминација изнесува 6 до 8 часа) после оралната и интравенска употреба. Се излучува примарно преку бубрегот (> 85% од употребената доза).

Нема големи разлики во фармакокинетиката на левофлоксациноот после интравенската и оралната употреба, па со тоа овие два начина на употреба можат да се заменат.

Линеарност

Левофлоксациноот следи линеарна кинетика во опсег на дозирање од 50 до 600mg.

Фармакокинетика кај пациенти со нарушена функција на бубрегот.

Нарушената функција на бубрегот влијае на фармакокинетиката на левофлоксациноот. Со слабеење на бубрежната функција се намалува бубрежната елиминација и клиренс, а полувремето на елиминација расте, како што е прикажано во табелата:



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

Фармакокинетика кај стари пациенти

Нема значителна разлика во фармакокинетиката на левофлоксацинот помеѓу стари и млади болни, освен оние поврзани со клиренсот на креатининот.

Полови разлики

Одвоени анализи на мажи и жени покажале мали до незначителни полови разлики во фармакокинетиката на левофлоксацин. Не е покажано клиничко значење на тие разлики.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Акутна токсичност

Средни вредности на леталната доза (LD_{50}) добиени на глувци и стаорци после орална употреба на левофлоксацин биле во опсег од 1500 до 2000mg/kg.

Орална употреба на 500 mg/kg левофлоксацин, кај мајмуни предизвикала незначителни ефекти освен повраќање.

Хронична токсичност

На стаорци и мајмуни се извршени студии во траење од 1 до 6 месеци. Кај стаорци се употребени дози од 50, 200, 800mg/kg/ден и 20, 80, 320mg/kg/ден во траење од 1 до 6 месеци, а кај мајмуни 10, 30, 100mg/kg/ден и 10, 25, 62.5mg/kg/ден за период од 1 до 6 месеци.

Реакции на лечење кај стаорците биле мали кај дози од 200mg/kg/ден и поголеми, со благо влијание на намалување на внесот на храна и блага промена на хематолошките и биохемијските вредности. Дози при кои не се јавуваат несакани дејства (No Observed Adverse Effect Level - NOEL) биле 200mg/kg ден во едномесечни испитувања, односно 20mg/kg ден во шестомесечни испитувања.

После употреба на орална доза од 100mg/kg ден кај мајмуни, токсичноста била минимална, а се прикажувала како намалување на телесната тежина, саливација, дијареја и намалување на рН вредноста на уринот кај некои животни. Во испитувањето кое траело 6 месеци не е забележана токсичност. Одредени се вредности NOEL од 30, односно 62.5mg/kg ден после 1 односно 6 месеци.

NOEL во шестмесечни испитувања биле 20mg/kg ден кај стаорци и 62.5mg/kg ден на ден кај мајмуните.

Репродуктивна токсичност

Левофлоксацин не влијае на фертилитетот или репродукцијата на стаорците при орални дози до 360mg/kg ден или со интравенски дози од 100mg/kg ден. Левофлоксацин не покажал тератоген ефект кај стаорци при орални дози до 810mg/kg ден, или интравенски дози до 160mg/kg ден. Не е забележана тератогеност кај зајци кои примале орални дози од 50mg/kg ден или интравенски дози од 25mg/kg ден.

Левофлоксацин не влијае на фертилитетот, а единствен ефект на фетусот бил покасно созревање како резултат на токсичноста кај мајката.

Генотоксичност

Левофлоксацин не индуцира мутација на гените на бактериите или на клетките на црвените, но индуцира хромозомски промени на клетките на белите дробови на кинескиот џакар.



in vitro, при дози од 100 µg ml или поголеми, во отсуство на метаболичка активација. *In vivo* тестови (микронуклеус, измена сетрински хроматиди, неправилна ДНК синтеза, доминантни летални тестови) не покажаа каков било генотоксичен потенцијал.

Фототоксичност

Испитувања на глувци, после орална и интравенска употреба на левофлоксацин, покажаа дека левофлоксацин има фототоксична активност само при големи дози. Левофлоксацин не покажал каков било генотоксичен потенцијал во испитувањата на фотомутагеност, а го намалил развојот на тумори во испитувањата на фотокарциногеност.

Карциногеност

Во двогодишните испитувања на стаорци не е забележан карциноген потенцијал при употреба на доза од 0, 10, 30 и 100 mg kg ден.

Токсичност за зглобовите

Како и останатите флуорохинолони, левофлоксацин манифестираше дејство на рскавицата (создавање на испакнувања и вдијабнувања) кај стаорци и кучиња. Тие наоди биле поизразени кај помладите животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на помошни супстанции

Јадро на таблетата:

Hydroxypropyl methylcellulose (E-15 LV)
Crospovidone (CL)
Microcrystalline cellulose PH 101
Sodium stearyl fumarate

Обвивка:

Opadry TAN (20A27134) (*)
Opadry TAN (20A27134) contains HPC-Klucel EF, HPMC 6 cP-Methocel E6-LV,
Titanium Dioxide, Iron Oxide Yellow Ferroxide 510 P, E6/Iron Oxide Red

6.2. Инкомпатибилност

Нема

6.3. Рок на употреба

Две (2) години

6.4. Посебни мерки на предупредувања при чување

Чување на собна температура под 25 ° C

6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа

7 филм-обложени таблети спакувани во PVC-PVDC Al блистер и картон

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и ракување

Нема специјални барања

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ



SANOVEL ILAC SAN.VE TIC. A.S.,
34580 Silivri Истанбул, Турција.

Име и адреса на носителот на одобрение за ставање во промет во Турција:
SANOVEL ILAC SAN.VE TIC. A.S., 34460 Istinye, Истанбул Турција.

8.НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ во Република
Македонија : Претставништво: Сановел Илач Санаји ве Тид.А.Ш. Скопје
ул.Првوماјска б.б-Скопје

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

