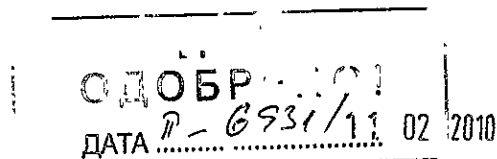


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флексид 500 mg филмирани таблетки
Flexid 500 mg film-coated tablets



BT-20100093

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа левофлоксацин хемихидрат, еквивалентен на 500 mg левофлоксацин.

Помощни вещества: съдържа 26,54 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлооранжева до розова, осмоъгълна двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни с леки до умерени по тежест инфекции, левофлоксацин е показан за лечение на следните инфекции, когато са причинени от чувствителни към левофлоксацин микроорганизми:

- Остър бактериален синусит (адекватно диагностициран според националните и/или местните ръководства за лечение на инфекции на дихателните пътища) и когато употребата на често препоръчваните антибактериални продукти се счита за неуместна за начално лечение на тази инфекция или когато те не са успели да я повлияят
- Остри бактериални екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностицирани според националните и/или местните ръководства за лечение на инфекции на дихателните пътища) и когато употребата на често препоръчваните антибактериални продукти се счита за неуместна за начално лечение на тази инфекция или когато те не са успели да я повлияят
- Пневмония придобита в обществото (когато употребата на често препоръчваните антибактериални продукти се счита за неуместна за начално лечение на тази инфекция)
- Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит
- Хроничен бактериален простатит
- Инфекции на кожата и меките тъкани



Преди да бъде предписан Флексид, трябва да се вземат предвид националните и/или местните ръководства за правилно приложение на флуорохинолони.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Флексид филмирани таблетки се прилагат веднъж или два пъти дневно. Дозата зависи от типа и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия причинител.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението варира в съответствие с хода на заболяването (виж таблицата по-долу). Както при всяко лечение с антибиотици, приложението на левофлоксацин трябва да бъде продължено за поне 48 до 72 часа след като пациентът е афебрилен или са налице доказателства за постигната бактериална ерадикация.

Начин на приложение

Флексид филмирани таблетки трябва да се поглъщат цели без да се чупят и с достатъчно количество течност. За адаптиране на дозирането таблетките могат да бъдат разделяни чрез делителната черта. Таблетките могат да бъдат приемани по време на хранене или между отделните хранения. Флексид филмирани таблетки трябва да се приема най-малко два часа преди или след приложение на соли на желязото, антиацидни средства и сукралфат, тъй като може да настъпи понижаване на абсорбцията (виж 4.5 "Взаимодействия").

За Флексид филмирани таблетки могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране:

Дозировка при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 50 ml/min)

Показания	Дневен режим на дозиране (в съответствие с тежестта)	Продължителност на лечението
Остър синусит	500 mg веднъж дневно	10-14 дена
Остри екзацербации на хроничен бронхит	250-500 mg веднъж дневно	7-10 дена
Пневмония придобита в обществото	500 mg веднъж или два пъти дневно	7-14 дена
Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит	250 mg веднъж дневно ¹	7-10 дена
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дена
Инфекции на кожата и меките тъкани	250 mg веднъж дневно или 500 mg веднъж или два пъти дневно ²	7-14 дена

^{1,2} Трябва да се обмисли повишаване на дозата при тежки инфекции и да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентността към левофлоксацин преди започване на терапията. ¹ Поради повишаващата се E.coli резистентност трябва да се има предвид доза от 500 mg/ден. ² Поради повишаващата се Staphylococcus резистентност трябва да се има предвид доза от 500 mg два пъти дневно.



Дозировка при пациенти с увредена бъбречна функция
(креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)

Режим на дозиране			
	250 mg/24 часа	500 mg/24 часа	500 mg/12 часа
Креатининов клирънс	<i>първа доза: 250 mg</i>	<i>първа доза: 500 mg</i>	<i>първа доза: 500 mg</i>
50-20 ml/min	<i>след това: 125 mg/24 часа</i>	<i>след това: 250 mg/24 часа</i>	<i>след това: 250 mg/12 часа</i>
19-10 ml/min	<i>след това: 125 mg/48 часа</i>	<i>след това : 125 mg/24 часа</i>	<i>след това: 125 mg/12 часа</i>
< 10 ml/min (включително хемодиализа и CAPD)*	<i>след това: 125 mg/48 часа</i>	<i>след това: 125 mg/24 часа</i>	<i>след това: 125 mg/24 часа</i>

* Не е необходимо да се прилага допълнителна доза след хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Дозировка при пациенти с увредена чернодробна функция

Не е необходимо коригиране на дозата, тъй като левофлоксацин се метаболизира в незначителна степен от черния дроб и основно се екскретира от бъбреците.

При пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст не е необходимо коригиране на дозата, различно от налаганото от бъбречната функция (виж точка 4.4 Удължаване на QT интервала).

Деца и юноши (на възраст под 18 години)

Левофлоксацин е противопоказан при деца или юноши в периода на растеж (вж точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Левофлоксацин не трябва да се използва:

- при пациенти свръхчувствителни към левофлоксацин или други производни на хинолоните или към някое от помощните вещества,
- при пациенти с епилепсия,
- при пациенти с анамнеза за увреждания на сухожилията свързани с приложение на флуорохинолони,
- при деца или юноши в период на растеж,
- по време на бременност,
- при кърмещи жени.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В най-тежките случаи на пневмококова пневмония левофлоксацин може да не е оптималното лечение.

Нозокомиални инфекции с причинител *P. aeruginosa* могат да се нуждаят от комбинирана терапия.



Метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Левифлоксацин не е ефективен срещу инфекции, причинени от MRSA (вж.точка 5.1). При инфекции, за които се подозира MRSA левифлоксацин не трябва да се комбинира с агенти, активни срещу MRSA инфекции.

Тендинит и руптура на сухожилие

В редки случаи може да настъпи тендинит. Той най-често засяга ахилесовото сухожилие и може да доведе до неговата руптура. Рискът от тендинит и руптура на сухожилие се повишава при пациентите в напреднала възраст и при пациенти, употребяващи кортикостероиди. Поради това при тези пациенти е необходимо стриктно проследяване при предписване на левифлоксацин. Всеки пациент трябва да се консултира с лекар, ако има симптоми на тендинит. В случай че се предполага наличието на тендинит, терапията с левифлоксацин трябва да бъде незабавно преустановена и да се започне подходящо лечение (напр. имобилизация) на засегнатото сухожилие.

***Clostridium difficile*- свързано заболяване**

Диария, особено ако е тежко изразена, персистираща и/или с примеси на кръв, в хода на или след лечение с левифлоксацин може да бъде изява на *Clostridium difficile*-свързано заболяване, най-тежката форма на което е псевдомембранозен колит. В случай че се предполага наличието на псевдомембранозен колит, приемът на Флексид филмирани таблетки трябва да бъде прекратен незабавно и пациентите трябва да бъдат лекувани симптоматично ± специфично лечение без забавяне (напр. перорален ванкомицин). В тази ситуация е противопоказано приложението на лекарствени продукти инхибиращи перисталтиката.

Пациенти, предразположени към гърчове

Левифлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия и както останалите хинолони трябва да се прилага със строго повишено внимание при пациенти, предразположени към гърчове, пациенти с лезии на централната нервна система, пациенти със съпътстващо лечение с фенбуфен и сходни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг на мозъка като теофилин (виж точка 4.5). В случай на конвулсии лечението с левифлоксацин трябва да бъде преустановено.

Пациенти с глюкозо -6-фосфатдехидрогеназна недостатъчност

Пациенти с латентен или изявен дефект на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназната активност могат да бъдат предразположени към хемолитични реакции, когато провеждат лечение с хинолонови антибактериални лекарствени продукти, поради това левифлоксацин трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като левифлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, дозата на левифлоксацин трябва да се коригира при пациенти с бъбречно увреждане (виж точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левифлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога след първоначалната доза (виж точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да преустановят лечението и да се свържат с лекуващия си лекар или с лекар от спешно звено, които ще започнат подходящо интензивно лечение.

Хипогликемия



Както при всички хинолони, има съобщения за хипогликемия, особено при пациенти с диабет, които получават съпътстващо лечение с перорални антидиабетни лекарствени продукти (напр. глибенкламид) или с инсулин. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно мониториране на стойностите на кръвната захар (виж точка 4.8).

Превенция на фотосенсибилизация

Въпреки че фотосенсибилизация настъпва много рядко в хода на лечение с левофлоксацин, на пациентите се препоръчва да не се излагат излишно на силна слънчева светлина или на изкуствено UV лъчение (напр. ултравиолетова лампа, солариум) с цел да се предотврати фотосенсибилизация.

Пациенти, провеждащи лечение с антагонисти на витамин К

Поради завишаване на стойностите на показателите на коагулацията (PT/INR) и/или кръвене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), показателите на коагулацията трябва да бъдат проследявани, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно (виж точка 4.5).

Психотични реакции

Съобщава се за психотични реакции при пациенти, които провеждат лечение с хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи това прогресира до суицидни мисли и самонараняващо поведение – понякога само след еднократна доза левофлоксацин (виж точка 4.8). В случай че пациентът развие тези реакции лечението с левофлоксацин трябва да се преустанови и да се приложат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, когато левофлоксацин ще се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психично заболяване.

Удължаване на QT-интервала

Необходимо е повишено внимание, когато флуорохинолони, включително левофлоксацин, се прилагат при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT-интервала като, например:

- синдром на вродено удължаване на QT-интервала
- едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди)
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- пациенти в напреднала възраст
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия) (виж точка 4.2 Пациенти в напреднала възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9)

Периферна невропатия

Сензорна или сензомоторна периферна невропатия, която може да бъде с бързо начало се съобщава при пациенти, получаващи флуорохинолони, включително левофлоксацин. Лечението с левофлоксацин трябва да се преустанови, ако пациентите имат симптоми на невропатия, за да се предотврати настъпването на необратимо състояние.

Опиати

При пациенти провеждащи лечение с левофлоксацин, определянето на наличието на опиати в урината може да даде фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо позитивните резултати за опиати да се потвърдят с по-специфичен метод.



Хепатобилиарни нарушения

При лечение с левофлоксацин са съобщавани случаи на чернодробна некроза до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност, основно при пациенти с тежки подлежащи заболявания, напр. сепсис (виж точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят лечението и да се свържат с техния лекар, ако настъпят признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, сърбеж или болка в корема.

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Миастения

Левофлоксацин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с миастения (вж.точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Железни соли, антиацидни средства, съдържащи магнезий или алуминий

Абсорбцията на левофлоксацин е значително понижена, когато се прилага едновременно с железни соли и антиациди, съдържащи алуминий или магнезий. Препоръчва се лекарствените продукти, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли, антиацидни средства, съдържащи магнезий или алуминий, да не се приемат по рано от 2 часа преди или след приложение на Флексид филмирани таблетки. Не са установени взаимодействия с калциев карбонат.

Сукралфат

Бионаличността на таблетките левофлоксацин е значително понижена при едновременно приложение със сукралфат. В случай че пациентът трябва да приема едновременно сукралфат и левофлоксацин, най-добре е сукралфат да се приложи 2 часа след приема на левофлоксацин.

Теофилин, фенбуфен или сходни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

В клинично проучване не се установяват фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и теофилин. Изразено понижаване на мозъчния гърчов праг, обаче, може да настъпи, когато хинолони се прилагат едновременно с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства и други лекарства, които понижават гърчовия праг. Концентрациите на левофлоксацин са с около 13% по-високи при наличие на фенбуфен, отколкото при самостоятелно приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречния клирънс на левофлоксацин се понижава от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се случва тъй като и двата лекарствени продукта са способни да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. При изследваните в проучването дози, обаче, статистически значимите разлики в кинетиката няма вероятност да имат клинична значимост.

Необходимо е повишено внимание, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които повлияват тубулната бъбречна екскреция като пробенецид или циметидин, особено при пациенти с бъбречно увреждане.



Циклоспорин

Полуживотът на циклоспорин се повишава с 33%, когато се прилага едновременно с левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Повишените стойности на показателите на коагулацията (PT/INR) и/или кървене, което може да е тежко изразено, се съобщават при пациенти, които получават лечение с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин). Поради това, показателите на коагулацията трябва да се проследяват при пациенти, провеждащи лечение с антагонисти на витамин К (виж точка 4.4).

Лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала

Левофлоксацин, както останалите флуорохинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които получават лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди) (виж точка 4.4 удължаване на QT-интервала).

Хранене

Няма клинично значими взаимодействия с храната. Следователно левофлоксацин може да се прилага независимо от приема на храна.

Друга значима информация

Проведени са фармакологични проучвания, които да изследват възможни фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и често прилагани лекарствени продукти. Фармакокинетиката на левофлоксацин не се повлиява до клинично значима степен при едновременно приложение на следните лекарства:

- калциев карбонат
- глибенкламид
- ранитидин
- дигоксин

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Репродуктивните проучвания при животни не пораждаат специфични опасения. Поради липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане на носещите хрущяли на растящия организъм, причинено от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени.

Кърмене

Поради липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолоните на носещите хрущяли на растящия организъм, левофлоксацин не трябва да се прилага при жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността на шофиране и работа с машини

Левофлоксацин оказва слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани лекарствени реакции (напр. замаяност/световъртеж, сънливост, нарушения на зрението) могат да нарушат способността на пациента да се концентрира и реагира и представляват рисков фактор в ситуации, в които тези способности са от особено значение



4.8 Нежелани лекарствени реакции

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Посочената по-долу информация се основава на данните от клинични проучвания при повече от 5 000 пациенти и на широкия постмаркетингов опит.

Нежеланите лекарствени реакции се описани по-долу в съответствие с MedDRA системно-органични класове.

Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и паразитози

Нечести: гъбични инфекции (и размножаване на други резистентни микроорганизми)

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Нечести: левкопения, еозинофилия

Редки: тромбоцитопения, неутропения

Много редки: агранулоцитоза

С неизвестна честота: панцитопения, хемолитична анемия

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактичен шок (виж точка 4.4)

Анафилактични и анафилктоидни реакции понякога могат да настъпят дори след първата доза.

С неизвестна честота: свръхчувствителност (виж точка 4.4)

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия

Много редки: хипогликемия, особено при пациенти с диабет (виж точка 4.4)

Психични нарушения

Нечести: безсъние, нервност

Редки: психотично нарушение, депресия, обърканост, възбуда, тревожност

Много редки: психотични реакции със автоагресивно поведение, включително суицидни идеи или действия (виж точка 4.4), халюцинации

Нарушения на нервната система

Нечести: замаяност, главоболие, сънливост

Редки: конвулсии, тремор, парестезия

Много редки: сензорна или сензорномоторна периферна невропатия, нарушения на вкуса включително липса на вкус, нарушение на мириса включително липса на мирис

Нарушения на окото

Много редки: нарушения на зрението



Нарушения на ухото и вътрешното ухо

Нечести: световъртеж

Много редки: нарушения на слуха

С неизвестна честота: тинитус

Сърдечни нарушения

Редки: тахикардия.

С неизвестна честота: удължаване на QT-интервала (виж точка 4.4 удължаване на QT интервала и точка 4.9)

Съдови нарушения

Редки: хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: бронхоспазъм, диспнея

Много редки: алергичен пневмонит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария

Нечести: повръщане, болка в корема, диспепсия, флатуленция, констипация

Редки: диария – хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишени стойности на чернодробните ензими (АЛТ/АСАТ, алкална фосфатаза, ГГТ)

Нечести: повишени стойности на билирубин в кръвта

Много редки: хепатит

С неизвестна честота: жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с остра чернодробна недостатъчност, са съобщавани при лечение с левофлоксацин, основно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (виж точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж

Редки: уртикария

Много редки: ангиоедем, реакции на фоточувствителност

С неизвестна честота: токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, хиперхидроза

Кожно-лигавичните прояви понякога могат да настъпят дори след първата доза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: нарушения на сухожилията (виж точка 4.4) включително тендинит (напр. ахилесово сухожилие), артралгия, миалгия

Много редки: руптура на сухожилие (вж. точка 4.4). Тази нежелана реакция може да настъпи в рамките на 48 часа след започване на лечението и може да бъде двустранна, мускулна слабост, която може да бъде от особена важност при пациенти с миастения гравис.

С неизвестна честота: рабдомиолиза

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: повишени стойности на креатинина в кръвта

Много редки: остра бъбречна недостатъчност (напр. в резултат на интерстициален нефрит)



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

Много редки: пирексия

С неизвестна честота: болка (включително болка в гърба, гърдния кош и крайниците)

Други нежелани лекарствени реакции, които са свързани с приложението на флуорохинолони включват:

- екстрапирамидни симптоми и други нарушения на мускулната координация,
- хиперсензитивен васкулит,
- порфирични пристъпи при пациенти с порфирия.

4.9 Предозиране

Съгласно изследванията за токсичност при животни или клинично-фармакологични проучвания, проведени със супратерапевтични дози, най-важните симптоми, които трябва да се очакват след остро предозиране с Флексид филмирани таблетки са симптоми от страна на централната нервна система като обърканост, замаяност, нарушаване на съзнанието, конвулсии, удължаване на QT-интервала, както и стомашно-чревни симптоми като гадене и лигавични ерозии.

В случай на предозиране трябва да бъде проведено симптоматично лечение. Трябва да се проведе мониториране на ЕКГ поради възможността за удължаване на QT-интервала. Антиацидни средства могат да бъдат използвани за протекция на стомашната лигавица. Хемодиализата, включително перитонеалната диализа и CAPD не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални агенти, флуорохинолони

АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетичен антибактериален лекарствен продукт от групата на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер на рацемичното лекарство офлоксацин.

Механизъм на действие

Като флуорохинолонов антибактериален продукт левофлоксацин действа върху комплекса ДНК-ДНК-гираза и топоизомераза IV.

Взаимовръзка ФК/ФД

Степента на бактерицидна активност на левофлоксацин зависи от съотношението на максималната серумна концентрация (C_{max}) или площта под кривата (AUC) и минималната инхибиторна концентрация (MIC).

Механизъм на резистентност

Основният механизъм на резистентност е резултат на гуТ-А мутация. *In vitro* съществува кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие като цяло липсва кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални агенти.

Граници на чувствителност



Препоръчаните от EUCAST гранични стойности на MIC за левофлоксацин, които да разграничават чувствителни микроорганизми от микроорганизми с интермедиерна чувствителност и микроорганизми с интермедиерна чувствителност от резистентни микроорганизми, са представени в таблицата по-долу за изследване на MIC (mg/L).

EUCAST клинични гранични стойности на MIC за левофлоксацин (2009-04-07) са:

	Чувствителен	Резистентен
Enterobacteriaceae	≤ mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.		
<i>Acinetobacter</i> spp.		
<i>Staphylococcus</i> spp.		
<i>Streptococcus</i> spp.		
Гранични стойности несвързани с вида ³		
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> ²	≤ mg/L	>1 mg/L

¹ *Streptococcus pneumoniae* – дивият тип *S.pneumoniae* не се счита чувствителен към ципрофлоксацин и офлоксацин и се категоризира като интермедиерен. За офлоксацин интермедиерност/резистентност – граничната стойност е повишена от 1.0 на 4.0 mg/L, а за левофлоксацин чувствителност/интермедиерност-граничната стойност – от 1.0 на 2.0, за да се избегне влиянието на дивия тип върху MIC. Граничните стойности се отнасят за терапията с висока доза.

² Щамове със стойности на MIC над граничната стойност на чувствителност/интермедиерност са много редки или все още не са съобщени. Идентификацията и изследванията за антимикробна чувствителност при всеки такъв изолат трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Такива изолати се съобщават като резистентни, докато не се докаже клиничен отговор за потвърдените изолати с MIC над актуалните граници на резистентност. Ниска степен на *Haemophilus/Moraxella* – резистентност към флуорохинолони (ципрофлоксацин MIC 0.125 -0.5 mg/L) може да се появи при *H.influenzae*. Няма доказателство, че тази нискостепенна резистентност е от клинично значение при *H.influenzae* инфекции на дихателните пътища.

³ Граничните стойности несвързани с вида са определени основно на базата на фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от разпределението спрямо MIC на специфични видове. Те са за приложение само при видове, които не са получили специфични за вида гранични стойности и не са за приложение при видове, при които изследването на чувствителността не се препоръчва или при които има недостатъчно данни, че видът под въпрос е добра мишена (*Enterococcus*, *Neisseria*, Gram негативни анаероби).

Антибактериален спектър

Честотата на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при определени видове и поради това е желателно да има информация на местно ниво, касаеща резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет на експерт, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от лекарството при някои типове инфекции е под въпрос.

Видове, които обичайно са чувствителни

Аеробни грам-позитиви бактерии

*Staphylococcus aureus** метицилин-чувствителен

Staphylococcus saprophyticus



Streptococci, група С и G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**

Аеробни грам-негативни бактерии

Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus para-influenzae**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Legionella pneumophila**
*Moraxella catarrhalis**
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Анаеробни бактерии

Clostridium perfringens
Fusobacterium
Prevotella §
Propionibacterium

Други

*Chlamydophila pneumoniae**
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
*Mycoplasma pneumoniae**
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Аеробни грам-позитивни бактерии

*Enterococcus faecalis**

Аеробни грам-негативни 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

Peptostreptococcus



Видове с присъща резистентност

Аеробни грам-позитивни бактерии

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus метицилин-резистентни

Коагулаза негативни *Staphylococcus spp*

Аеробни грам-негативни бактерии

Burkholderia cepacia

Анаеробни бактерии

Bacteroides

Clostridium difficile

* Клиничната ефикасност е демонстрирана за чувствителни изолати при одобрените клинични показания.

§ естествена интермедиерна чувствителност

Друга информация

Нозокомиални инфекции, причинени от *P.aeruginosa* и метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA) може да се нуждаят от комбинирана терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложеният перорално левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно с достигане на пикови плазмени концентрации в рамките на 1 час. Абсолютната бионаличност е приблизително 100 %. Левофлоксацин има линейна фармакокинетика в интервала от 50 до 600 mg.

Храната има малък ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Разпределение

Приблизително 30 - 40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини. Повтарящ се прием на 500 mg левофлоксацин еднократно дневно показва незначително кумулиране. Налице е умерено, но предвидимо кумулиране на левофлоксацин след дози от 500 mg двукратно дневно. Равновесно състояние се достига в рамките на 3 дни.

Проникване в тъканите и телесните течности:

Проникване в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност (ЕПТ)

Максималните концентрации на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност след 500 mg p.o. са съответно 8.3 $\mu\text{g/g}$ и 10.8 $\mu\text{g/ml}$. Те се достигат приблизително един час след приложението.

Проникване в белодробната тъкан

Максималните концентрации на левофлоксацин в белодробната тъкан след 500 mg p.o. са приблизително 11.3 $\mu\text{g/g}$ и се достигат между 4-6 час след приложението. Концентрациите в белия дробове трайно надвишават плазмената концентрация.

Проникване в течността на мехури



Максимални концентрации на левофлоксацин от приблизително 4,0 и 6,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ в течността на мехурите се достигат 2-4 часа след приложение, последващо 3-дневно лечение с 500 mg съответно веднъж или два пъти дневно.

Проникване в цереброспиналната течност

Левофлоксацин има лоша проникваемост в цереброспиналната течност.

Проникване в тъканта на простатата

След приложение на 500 mg перорален левофлоксацин веднъж дневно за три дни, средните концентрации в тъканта на простатата са 8,7 $\mu\text{g}/\text{g}$, 8,2 $\mu\text{g}/\text{g}$ и 2 $\mu\text{g}/\text{g}$ съответно след 2 часа, 6 часа и 24 часа; средното съотношение на концентрациите простата/плазма е 1,84.

Концентрация в урината

Средната концентрация в урината 8 - 12 часа след еднократна перорална доза от 150 mg, 300 mg или 500 mg левофлоксацин е съответно 44 mg/L, 91 mg/L и 200 mg/L.

Метаболизъм

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен, като метаболити са дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити съставят < 5 % от дозата, екскретирана с урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не се подлага на хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение левофлоксацин се елиминира сравнително бавно от плазмата ($t_{1/2}$ 6 - 8 h). Екскрецията основно е през бъбреците (> 85 % от приложената доза). Няма големи различия във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага, че пероралният и интравенозният път са взаимозаменяеми.

Лица с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се повлиява от увреждане на бъбречната функция. С намаляване на бъбречната функция елиминирането през бъбреците и клирънс намаляват и елиминационния полуживот се повишава, както е показано в таблицата по-долу:

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

Лица в напреднала възраст

Няма значими различия във фармакокинетиката на левофлоксацин между млади и лица в напреднала възраст с изключение на свързаните с разликите в креатининовия клирънс.

Различие по отношение на пола

Отделни анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови различия във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма доказателства, че тези различия в половете са от клинично значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност



Стойностите на средната летална доза (LD_{50}) получени при мишки и плъхове след перорално приложение на левофлоксацин са в диапазона 1500-2000 mg/kg. Приложението на 500 mg/kg p.o. при маймуни води до слаб ефект, освен повръщането.

Токсичност при многократно прилагане

Проведени са проучвания с продължителност един и шест месеца при плъх и маймуна чрез въвеждане на лекарството със сонда. Дозите са 50, 200, 800 mg/kg/ден и 20, 80, 320 mg/kg/ден за 1 и 6 месеца при плъха и 10, 30, 100 mg/kg/ден и 10, 25, 62.5 mg/kg/ден за 1 и 6 месеца при маймуната.

Признаците на реакции към лечението са лекостепенни при плъха с леко изразени ефекти основно при доза 200 mg/kg/ден и по-висока, състоящи се в намаляването на приема на храна и лекостепенна промяна на хематологичните и биохимичните параметри. Направено е заключението, че нивата при които не се наблюдават нежелани реакции (No Observed Adverse Effect Levels - NOELs) в тези проучвания са 200 и 20 mg/kg/ден след съответно 1 и 6 месеца. Токсичността след перорално дозиране при маймуна е минимално, изразяващо се с намалено телесно тегло при доза от 100 mg/kg/ден заедно със саливация, диария и понижено рН на урината при някои животни в тази доза. Не се наблюдавана токсичност в 6-месечното проучване. Направено е заключението, че NOELs е 30 и 62,5 mg/kg/ден съответно след 1 и 6 месеца.

Стига се до извода, че в шестмесечните проучвания NOELs е 20 и 62,5 mg/kg/ден съответно при плъх и маймуна.

Репродуктивна токсичност

Левофлоксацин не причинява нарушаване на фертилитета или репродуктивните възможности при плъхове при перорални дози, достигащи 360 mg/kg/дневно или интравенозни дози до 100 mg/kg/дневно.

Левофлоксацин не е тератогенен при плъхове при перорални дози, достигащи 810 mg/kg/дневно или при интравенозни дози, достигащи 160 mg/kg/дневно. Не се наблюдава тератогенност, когато зайци приемат перорална доза, достигаща 50 mg/kg/дневно или интравенозна, достигаща 25 mg/kg/дневно.

Левофлоксацин не оказва влияние върху фертилитета и единственият му ефект върху фетусите е забавено съзряване, като резултат на майчината токсичност.

Генотоксичност

Левофлоксацин не индуцира генни мутации при бактериални клетки или клетки от бозайници, но индуцира хромозомни аберации при белодробни клетки от китайски хамстер (CHL) *in vitro* при или над 100 $\mu\text{g/ml}$, при липса на метаболитно активиране. *In vivo* тестовете (микронуклеус, обмен на сестрински хроматиди, неплануван ДНК синтез, доминантни летални тестове) не показват генотоксичен потенциал.

Фототоксичност

Изпитвания при мишки след интравенозно и перорално приложение показват, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози.

Левофлоксацин не показва генотоксичен потенциал в анализа за фотомутагенност и намалява образуването на тумори при анализа на фотоканцерогенността.

Канцерогенен потенциал

Не са наблюдавани показания за канцерогенен потенциал в двугодишно проучване при плъхове при прием заедно с храната (0, 10, 30 и 100 mg/kg/дневно).

Токсичност за ставите



Както и останалите флуорохинолони левофлоксацин оказва ефект върху хрущяла (образуване на шупли и кухини) при плъхове и кучета. Тези находки са по-изразени при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Повидон К30
Натрев нишестен гликолат (тип А)
Талк
Силиций, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Глицерол дибехенат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Хидроксипропилцелулоза
Макрогол 6000
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение

6.5 Данни за опаковката

PVC/TE/PVDC//Алуминиеви блистери съдържащи 1, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 200 и 500 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana
Словения

- 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06/2009

