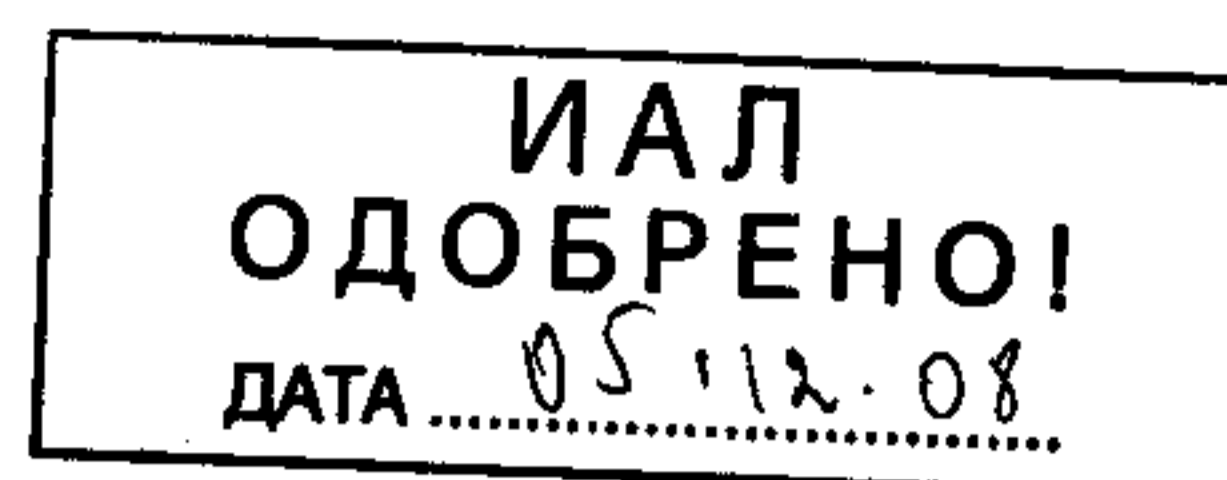


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levofloxacin Teva 500 mg Film-coated Tablets  
Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

500 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) отговарящ на 512,46 mg левофлоксацинов хемихидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

500 mg: Прасковени на цвят, филмирани, капсуловидни таблетки, с вдлъбнато релефно означение "LX" от ляво и "500" от дясно на делителната черта от едната страна и с делителна черта и чисти от срещуположната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки е показан за лечение на леки и умерено тежки инфекции при възрастни, в случаите когато инфекциите са предизвикани от чувствителни на левофлоксацин микроорганизми:

- Остър синусит (правилно диагностициран според националните и/или местни ръководства за лечение на инфекции на дихателните пътища и когато употребата на общоприетите за начално лечение на тази инфекция антибактериални средства се счита за неподходяща или не доведе до излекуването на инфекцията)
- Обостряне на хроничен бронхит (правилно диагностицирано според националните и/или местни ръководства за лечение на инфекции на дихателните пътища и когато употребата на общоприетите за начално лечение на тази инфекция антибактериални средства се счита за неподходяща или не доведе до излекуването на инфекцията)
- Пневмония, придобита в обществото, (когато употребата на общоприетите за начално лечение на тази инфекция антибактериални средства се счита за неподходяща)
- Усложнени инфекции на отделителната система (включително пиелонефрит)
- Хроничен бактериален простатит
- Инфекции на кожата и меките тъкани.

Необходимо е да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на антибактериалните средства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки се прилагат веднъж дневно с храна. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия патогенен причинител.



### Продължителност на лечението

Продължителността на терапията варира в зависимост от хода на заболяването (вж. таблицата по-долу).

Както при всяка антибиотична терапия, приложението на Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки трябва да продължи най-малко 48 до 72 часа след като пациентът стане афебрилен, или се получат доказателства за унищожаване на бактериалната инфекция.

### Начин на приложение

Таблетките левофлоксацин трябва да се поглъщат цели, с достатъчно количество течност. Таблетките могат да се приемат по време на хранене или между храненията.

Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки трябва да се приемат поне два часа преди приложение на железни соли, антиациди или сукралфат, тъй като е възможно да се получи намаляване на абсорбцията (вж. точка 4.5).

### Дозировка:

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

Показание	Дневна доза (в зависимост от тежестта)	Продължителност на лечението
Остър синусит	500 mg веднъж дневно	10-14 дни
Остра екзацербация на хроничен бронхит	250-500 mg веднъж дневно	7-10 дни
Пневмония, придобита в обществото	500 mg веднъж или два пъти дневно	7-14 дни
Усложнени инфекции на отделителната система, включително пиелонефрит	250 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани	250 mg веднъж дневно или 500 mg веднъж или два пъти дневно	7 – 14 дни

### Специални групи пациенти

#### *Увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)*

Креатининов клирънс	Режим на дозиране		
	250 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/12h
50 - 20 ml/min	Първа доза 250 mg След което: 125 mg/24h	Първа доза 500 mg След което: 250 mg/24h	Първа доза 500 mg След което: 250 mg/12h
19 - 10 ml/min	След което: 125 mg/48h	След което: 125 mg/24h	След което: 125 mg/12h
< 10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) <sup>1</sup>	След което: 125 mg/48h	След което: 125 mg/24h	След което: 125 mg/24h

<sup>1</sup> не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (НАПД).

#### *Увредена чернодробна функция*

Не се налага адаптиране на дозата, тъй като левофлоксацин се метаболизира в значителна степен в черния дроб и се екскретира главно през бъбреците.



### *Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата, освен ако не са налични подозрения за увредена бъбречна функция (вж. точка 4.4 удължаване на QT интервала).

### *При деца*

Левифлоксацин е противопоказан при деца и юноши (вж. точка 4.3).

## **4.3 Противопоказания**

Левифлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки не трябва да се използват:

- При пациенти със свръхчувствителност към левифлоксацин, други хинолони или към някое от помощните вещества
- При пациенти с епилепсия
- При пациенти с анамнеза за увреждане на сухожилията след приложение на флуорохинолони
- При деца или юноши
- По време на бременност
- По време на кърмене.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В най-тежките случаи на пневмококова пневмония Левифлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки може да не е оптималната терапия.

Вътреболничните инфекции, дължащи се на *P. aeruginosa* могат да наложат комбинирана терапия.

### **Метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA)**

Левифлоксацин не е ефикасен при инфекции, предизвикани от MRSA (вж. точка 5.1). При съмнение за инфекция с MRSA левифлоксацин трябва да бъде комбиниран с продукт одобрен за лечение на инфекции с MRSA

### Тендинит и руптури на сухожилия

В редки случаи може да възникне тендинит. Най-често той засяга Ахилесовото сухожилие и може да доведе до руптура. Рискът от тендинит и руптура на сухожилия се повишава при пациенти в старческа възраст и при пациенти, приемащи кортикостерониди. Затова, пациентите, на които се изписва левифлоксацин се нуждаят от внимателно наблюдение. Всички пациенти трябва да се консултират с техния лекар, ако получат симптоми на тендинит. При подозрение за тендинит лечението с левифлоксацин трябва да бъде незабавно преустановено и да се започне подходяща терапия (напр. имобилизация) за засегнатото сухожилие.

### Заболявания свързани с *Clostridium difficile*

Диарията, особено ако е тежка и/или кървава по време на или след лечението с Левифлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки може да представлява симптом на заболяване, свързано с *Clostridium difficile*, най-тежката форма от които е псевдомембранозния ентероколит. Ако се подозира псевдомембранозен ентероколит, таблетките Левифлоксацин Тева трябва да бъдат спрени веднага, а пациентът трябва да получи без отлагане поддържаща и специфична терапия (напр. перорален ванкомицин). В тази клинична ситуация продуктите, блокиращи перисталтиката са противопоказани.

### Пациенти, предразположени към гърчове

Филмираните таблетки Левифлоксацин Тева са противопоказани при пациенти с анамнеза за епилепсия и както другите хинолони, трябва да се прилагат изключително предпазливо при пациенти със склонност към гърчове, като например пациенти с предизвестено увреждане на



централната нервна система, или такива със съпътстващо лечение с фенбутен и подобни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или лекарства, понижаващи гърчовия праг на главния мозък, какъвто е теофилина (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци лечението с левофлоксацин трябва да бъде прекратено.

#### Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.

Пациенти с латентен или изявен дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата могат да проявят склонност към хемолитични реакции по време на лечение с някои антибактериални агенти, затова левофлоксацин трябва да се използва с внимание.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като левофлоксацин се екскретира главно през бъбреците, дозата на Левофлоксацин Тева трябва да бъде коригирана при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

#### Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да предизвика тежки, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), рядко след началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да прекратят терапията и да се обадят на лекуващия ги лекар или на лекар от Спешен център, които да започнат необходимите терапевтични мерки.

#### Хипогликемия

Както всички хинолони, обикновено при пациенти със захарен диабет на лечение с перорални хипогликемизиращи продукти (напр. глибенкламид) или инсулин има съобщения за поява на хипогликемия. При такива пациенти е препоръчително внимателно мониториране на кръвната захар (вж. точка 4.8).

#### Предпазване от фотосенсибилизация

Въпреки, че при лечение с левофлоксацин фотосенсибилизацията е много рядка, препоръчително е за предотвратяването ѝ пациентите да не се излагат, ако не е необходимо на силна слънчева светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа или солариум).

#### Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Поради възможното увеличение на показателите на коагулацията (PT/INR) и/или кървене при пациенти на лечение с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), коагулационните тестове трябва да бъдат мониторирани, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно (вж. точка 4.5).

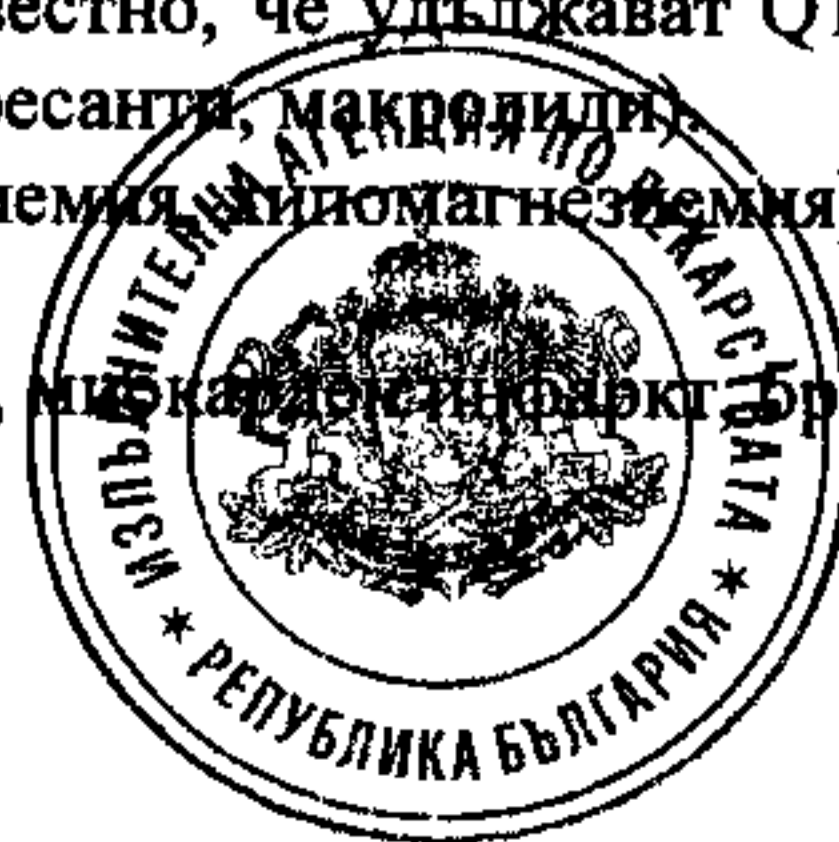
#### Психотични реакции

При пациенти, получаващи хинолони включително левофлоксацин, се съобщава за психотични реакции. В много редки случаи те са прогресирали до суицидни мисли и самозаплашващо поведение – понякога дори след единична доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие такива реакции, левофлоксацин трябва да бъде спрял и да се предприемат съответните мерки. Препоръчва се, ако левофлоксацин се използва при психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психично заболяване, това да става предпазливо.

#### Удължаване на QT интервала.

Препоръчва се повишено внимание при приложението на флуорохинолони, включително левофлоксацин на пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

- Вроден синдром на удължен QT интервал
- Едновременна употреба на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмици от клас IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди)
- Некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- Пациенти в старческа възраст
- Сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, митрален стеноз, брадикардия).



(вж. точка 4.2 Пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9)

#### Периферна невропатия

При пациенти, получаващи флуорохинолони включително левофлоксацин, се съобщава за сензорна или сензомоторна периферна невропатия, която може да бъде с внезапно начало. Ако пациентът получи симптоми на невропатия, за да се предотврати развитието на необратимо състояние се препоръчва спиране на лечението с левофлоксацин.

#### Опиати

При пациенти лекувани с левофлоксацин, определянето на опиати в урината може да покаже фалшиво положителен резултат. Може да е необходимо потвърждение на положителния скрининг за опиати с по-специфичен метод.

#### Хепатобилиарни нарушения

Главно при пациенти с тежко основно заболяване, като напр. сепсис, на лечение с левофлоксацин се съобщава за случаи на чернодробна некроза до живото-застрашаваща чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Ако се появят признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, пруритус или напрежение в корема пациентите трябва да бъдат предупредени да спрат лечението да се обърнат към лекуващия ги лекар.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на други лекарствени продукти върху Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки

##### *Железни соли, антиациди, съдържащи магнезий или алуминий*

Абсорбцията на левофлоксацин значително намалява, когато таблетките Левофлоксацин Тева се прилагат едновременно с железни соли или антиациди, съдържащи магнезий или алуминий. Препоръчително е, продукти, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли или магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди да не се приемат 2 часа преди или след Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки (вж. точка 4.2). Не са установени взаимодействия с калциев карбонат.

##### *Сукралфат*

Бионаличността на Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки значително намалява, когато се прилага едновременно със сукралфат. Ако пациентът се нуждае от едновременно лечение със сукралфат и Левофлоксацин Тева, най-добре е сукралфат да се прилага 2 часа преди или след приложението на левофлоксацин (вж. точка 4.2)

##### *Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни продукти*

По време на клинично изпитване не са били установени фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Възможно е обаче да се получи изразено снижение на гърчовия праг в главния мозък при съвместното приложение на хинолони и теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други продукти, които понижават гърчовия праг.

Концентрациите на левофлоксацин са били с около 13% по-високи в присъствие на фенбуфен, в сравнение със самостоятелното му прилагане.

##### *Пробенецид и циметидин*

Пробенецид и циметидин притежават статистически значим ефект върху елиминиранието на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин е бил понижен от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двете лекарства са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Все пак, при проучване в изпитваните дози се е оказало малко вероятно да се получат статистически значими кинетични разлики, които да са от клинично значение.



При едновременното прилагане на левофлоксацин с продукти, повлияващи бъбречната тубулна секреция, като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречно увреждане е необходимо внимание.

#### *Друга важна информация*

Клинични фармакологични изпитвания показаха, че фармакокинетичните параметри на левофлоксацин не са се променили до степен от клинично значение при едновременното приложение на левофлоксацин със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

#### Ефект на Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки върху други лекарствени продукти.

##### *Циклоспорин*

Полу-животът на циклоспорин е бил удължен с 33% когато е приложен с левофлоксацин..

##### *Антагонисти на витамин К*

Съобщава се за удължаване на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кървене, което може да бъде тежко, при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин). Поради това, при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К е необходимо проследяване на показателите на кръвосъсирването (вж. точка 4.4).

##### *Лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала*

Левофлоксацин, подобно на другите флуорохинолони трябва да бъде използван предпазливо при пациенти, които приемат лекарства, удължаващи QT интервала (напр. антиаритмици от клас IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди). (вж. точка 4.4 Удължаване на QT интервала).

#### Други форми на взаимодействия

##### *Храна*

Няма клинично значимо взаимодействие с храна. Затова таблетките левофлоксацин могат да се приемат независимо от приема на храна.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Проучванията по отношение на репродукцията при животни не са предизвикали конкретни съмнения. Все пак, поради липсата на данни при хора и експериментално установения риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки не трябва да се прилага на бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

##### **Кърмене**

Поради липсата на данни при хора и експериментално установения риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, Левофлоксацин Тева 500 mg филмирани таблетки не трябва да се прилага на бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Някои нежелани реакции (напр. замаяване/световъртеж, сънливост, зрители смущения) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират, да реагират и могат да представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (например при управление на автомобил или работа с машини).



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични изпитвания сред повече от 5 000 пациенти и обширен пост-маркетингов опит.

Нежеланите реакции са описани в съответствие със системо-органната класификация по MedDRA както следва:

Честотата е дефинирана, като се използва следната класификация:

Много чести ( $\geq 1/10$ ),

Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ),

Редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ )

Много редки ( $\leq 1/10\ 000$ ),

С неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни).

В рамките на всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред, по степен на тяхната тежест.

<i>Сърдечни нарушения</i>	
Редки	Тахикардия
С неизвестна честота	Електрокардиографско удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4. Удължаване на QT интервала и точка 4.9)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Нечести	Левкопения, еозинофилия
Редки	Тромбоцитопения, неутропения
Много редки	Агранулоцитоза
С неизвестна честота	Панцитопения, хемолитична анемия
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Нечести	Замайване, главоболие, сомнолентност
Редки	Конвулсии, тремор, парестезии
Много редки	Сензорна или сензомоторна периферна невропатия, дисгезия, включително агезия, параосмия, включително аносмия
<i>Нарушения на окото</i>	
Много редки	Зрителни нарушения
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
Нечести	Вертиго
Много редки	Увреждане на слуха
С неизвестна честота	Шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Редки	Бронхоспазъм, диспнея
Много редки	Алергичен пневмонит
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	Диария, гадене
Нечести	Гадене, коремна болка, диспепсия, флатуленция, констипация
Редки	Хеморагична диария, която в много редки случаи може да е показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен ентероколит
<i>Бъбречни и уринарни нарушения</i>	
Нечести	Повишаване на креатинина в кръвта
Много редки	Остра бъбречна недостатъчност (напр. вследствие на интерстициален нефрит)
<i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i>	
Нечести	Обрив, пруритус



Редки	Уртикария
Много редки	Ангионевротичен оток, реакция на фотосенсибилизация
С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, хиперхидроза. Кожно-лигавичвите реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.
<i>Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан</i>	
Редки	Сухожилни увреждания (вж. точка 4.4) включително тендинит (напр. на Ахилесовото сухожилие), артралгия, миалгия
Много редки	Руптура на сухожилие (вж. точка 4.4). Тази нежелана реакция може да се появи в рамките на 48 часа след началото на лечението и може да бъде двустранна. Мускулна слабост, която може да бъде от особено значение при пациенти с миастения гравис
С неизвестна честота	Рабдомиолиза
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Нечести	Анорексия
Много редки	Хипогликемия, особено при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.4)
<i>Инфекции и инфестации</i>	
Нечести	Гъбични инфекции (и пролиферация на други резистентни микроорганизми)
<b>Съдови нарушения</b>	
Редки	Хипотония
<i>Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение</i>	
Нечести	Астения
Много редки	Пирексия
С неизвестна честота	Болка (включително болка в гърба, гърдите и крайниците)
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Много редки	Анафилактичен шок (вж. точка 4.4). Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога могат да се появят дори след първата доза.
С неизвестна честота	Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Чести	Повишаване на чернодробните ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)
Нечести	Повишаване на билирубина в кръвта
Много редки	Хепатит
С неизвестна честота	Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с остра чернодробна недостатъчност са съобщавани при пациенти с левофлоксацин, главно при пациенти с тежки основни заболявания (вж. точка 4.4).
<i>Психиатрични нарушения</i>	
Нечести	Безсъние, нервност
Редки	Психични нарушения, депресия, състояние на обърканост, агитация, тревожност
Много редки	Психотични реакции със себе-застрашаващо поведение, включително суицидно намерение или действие (вж. точка 4.4), халюцинации

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

- Екстрапирамидни симптоми и други нарушения на мускулната координация
- Алергичен васкулит
- Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия.





## 4.9 Предозиране

Според изпитванията за токсичност при животни или клиничко-фармакологични изпитвания, проведени с над-терапевтични дози най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране с левофлоксацин от страна на централната нервна система, като объркване, замаяване, нарушения на съзнанието, конвулсивни гърчове, удължаване на QT-интервала, както и реакции от страна на гастро-интестиналния тракт, като гадене и ерозии на лигавицата. В случай на значително предозиране трябва да се приложи симптоматична терапия. Поради възможността за удължаване на QT-интервала, трябва се провежда ЕКГ-мониторинг. Антиацидите могат да се използват за защита на стомашната лигавица. Хемодиализата, в това число перитонеалната диализа и НАПД не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма.

Не съществува специфичен антидот.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 1.0 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиинфекциозни продукти за системно приложение – Антибактериални продукти за системна употреба – хинолонови антибиотици – Флуорохинолони

АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетичен антибактериален агент от класа на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер на рацемичното лекарствено вещество офлоксацин

#### Механизъм на действие

Като флуорохинолоново антибактериално средство, левофлоксацин действа върху ДНК-ДНК гираза комплекса и топоизомераза IV.

#### ФК/ФД отношение

Степента на бактериалната активност на левофлоксацин зависи от съотношението на максималната серумна концентрация (C<sub>max</sub>) или площта под кривата (AUC) и минималната инхибираща концентрация (MIC).

#### Механизъм на резистентност

Главният механизъм за развитие на резистентност се дължи на мутация в ген *gyr-A*. Установена е *in vitro* кръстосана резистентност между левофлоксацин и останалите флуорохинолони.

Поради механизма на действие, като цяло не се наблюдава кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални продукти.

#### Гранични стойности при изследване за чувствителност

Препоръките на EUCAST за гранични стойности за MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от интермедиерно чувствителните и интермедиерно чувствителните от резистентните организми са представени по-долу в таблицата за изпитване на MIC (mg/L).

EUCAST клинични гранични стойности за MIC за левофлоксацин (2006-06-20):

Патоген	Чувствителен	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>S.pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/	>2 mg/L
<i>H.influenzae M.catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤1 mg/	>1 mg/L
Гранични стойности видово неспецифични <sup>3</sup>	≤1 mg/	>2 mg/L

<sup>1</sup> S/I-гранична стойност е била повишена от 1,0 до 2,0, за да се избегне разделянето на дивия тип MIC разпределение. Граничните стойности са свързани с високо дозова терапия.

<sup>2</sup> Щамове със стойности за MIC над S/I граничните стойности се съобщават много рядко или все още не са съобщени. Тестовите за идентификация и антимикробна чувствителност на някои такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория.

<sup>3</sup> Не-видово свързани гранични стойности са били определени главно на базата на данни за съотношението фармакокинетика/фармакодинамика и са независими от разпределението на MIC на отделните видове. Те се използват само за видове, за които не е дадена видово-специфична гранична стойност и не се използват за видове, при които изпитването за чувствителност не се препоръчва или за които има недостатъчно доказателства, че въпросният вид е добра цел (*Enterococcus*, *Neisseria*, Gram отрицателни анаероби).

Препоръките на CLSI (Национален институт за клинични лабораторни стандарти на САЩ) за гранични стойности за MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от интермедиерно чувствителните и интермедиерно чувствителните от резистентните организми са представени по-долу в таблицата за изпитване на MIC (mg/L) или изпитване с дифузия на дискове (диаметър на зоната [mm] с използване на диск с левофлоксацин 5 µg).

CLSI е препоръчал следните стойности за MIC и гранични стойности с дифузия на дискове за левофлоксацин (M100-S17, 2007):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacteriaceae	≤2 µg/mL ≥17 mm	≥8 µg/mL ≤13 mm
Различни от Enterobacteriaceae	≤2 µg/mL ≥17 mm	≥8 µg/mL ≤13 mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2 µg/mL ≥17 mm	≥8 µg/mL ≤13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤2 µg/mL ≥17 mm	≥8 µg/mL ≤13 mm
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 µg/mL ≥19 mm	≥4 µg/mL ≤15 mm
<i>Enterococcus spp.</i>	≤2 µg/mL ≥17 mm	≥8 µg/mL ≤13 mm
<i>H.influenzae M.catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤2 µg/mL ≥17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 µg/mL ≥17 mm	≥8 µg/mL ≤13 mm
B-хемолитичен <i>Streptococcus</i>	≤2 µg/mL ≥17 mm	≥8 µg/mL ≤13 mm

<sup>1</sup> Отсъствието или рядката поява на резистентни щамове изключва определянето на категории, различни от “чувствителен”. За щамове дали резултати, насочващи към категория “нечувствителни” резултатите от тестовите за идентификация на организмите и антимикробна чувствителност трябва да бъдат потвърдени от референтна лаборатория, като се използват CLSI референтни методи за разреждане.

#### Антибактериален спектър

Преобладаването на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при избрани щамове, поради което е желателно да се търсят и информативни за локалната



резистентност, главно при лечение на тежки инфекции. Като необходимост, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от агента при поне някои типове инфекции е под въпрос, трябва да се търси експертно мнение.

### **СИЛНО ЧУВСТВИТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ**

#### **Аеробни Грам-положителни бактерии**

*Staphylococcus aureus* \* метицилин чувствителен  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococci, групы C и G*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae* \*  
*Streptococcus pyogenes* \*

#### **Аеробни Грам-отрицателни бактерии**

*Burkholderia cepacia*  
*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae* \*  
*Haemophilus para-influenzae* \*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae* \*  
*Moraxella catarrhalis* \*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

#### **Анаеробни бактерии**

*Peptostreptococcus*

#### **Други**

*Chlamydophila pneumoniae* \*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila* \*  
*Mycoplasma pneumoniae* \*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

### **ВИДОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БЪДЕ ПРОБЛЕМ**

#### **Аеробни Грам-положителни бактерии**

*Enterococcus faecalis* \*  
*Staphylococcus aureus* метицилин резистентни  
*Staphylococcus haemolyticus* метицилин резистентни

#### **Аеробни Грам-отрицателни 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 thetaiotamicron*§

*Bacteroides vulgatus*§

*Clostridium difficile*§

\* Клиничната ефикасност е била доказана за чувствителни изолати при одобрени клинични показания.

§ Естествена интермедиерна чувствителност

+ Повече от 50% резистентност

*Друга информация*

Нозокомиалните инфекции, дължащи се на *P. aeruginosa* може да изискват комбинирана терапия.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Перорално приложеният левофлоксацин се абсорбира бързо и почти пълно с пикови плазмени концентрации, които се достигат в рамките на 1 час. Абсолютната бионаличност е 100%. Храната има незначително влияние върху абсорбцията на левофлоксацин.

### Разпределение

Приблизително 30-40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини. 500 mg веднъж дневно при многократни дози левофлоксацин са показали незначителна кумулация. При дози на левофлоксацин 500 mg два пъти дневно е налице умерено, но предвидимо кумулиране. Стационарно състояние се постига в рамките на 3 дни.

### Пенетрация в тъканите и телесните течности

#### *Пенетрация в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност (ЕПТ)*

Максималните концентрации на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност след прием на 500 mg перорално са били съответно 8,3 µg/g и 10,8 µg/ml. Те са били достигнати приблизително един час след приема.

#### *Пенетрация в белодробната тъкан*

След прием на 500 mg левофлоксацин максималните концентрации в белодробната тъкан достигат приблизително 11,3 µg/g и са били постигнати между 4-я и 6-я час след приложението. Концентрациите в белите дробове значително надвишават тези в плазмата.

#### *Пенетрация в мехурна течност*

Максималните концентрации на левофлоксацин в мехурна течност от около 4,0 и 6,7 µg/ml и са били достигнати след три дневен прием на 500 mg веднъж или два пъти дневно, 2 до 4 часа след приложението.

#### *Пенетрация в церебро-спиналната течност*

Левофлоксацин прониква слабо в церебро-спиналната течност.

#### *Пенетрация в простатната тъкан*

След перорално приложение на 500 mg веднъж дневно в продължение на три дни, средните концентрации в простатната тъкан са били 8,7 µg/g, 8,2 µg/g и 2,0 µg/g съответно след 2 часа, 6 часа и 24 часа; средното съотношение на концентрациите простата/плазма е било 1,84.

#### *Концентрация в урината*

Средните концентрации в урината 8-12 часа след еднократна перорална доза от 500 mg или 300 mg или 500 mg левофлоксацин са били съответно 44 mg/L, 91 mg/L и 260 mg/L.



### Биотрансформация

Левовфлоксацин се метаболизира в много малка степен до метаболитите дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Те представляват < 5% от дозата, която се отделя в урината. Левовфлоксацин е стереометрично стабилен и не подлежи на хирална инверсия.

### Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение левофлоксацин се елиминира относително бавно от плазмата ( $t_{1/2}$ : 6 - 8 часа). Екскрецията се извършва предимно през бъбреците (> 85% от приложената доза). Няма съществени разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което означава, че пероралният и интравенозният пътища са взаимно-заменяеми.

### Линейност

Левовфлоксацин се подчинява на линейна фармакокинетика в дозовия интервал от 50 до 600 mg.

### Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се влияе от бъбречно увреждане. С понижаване на бъбречната функция бъбречната елиминация и клирънс се понижават, а елиминационните полу-животи се удължават, 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

### Пациенти в старческа възраст

Няма значителни разлики в кинетиката на левофлоксацин между млади и възрастни индивиди, с изключение на тези, свързани с разликите в креатининовия клирънс.

### Полови различия

Отделните анализи при мъже и жени показали малки до гранични полови разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма доказателства тези полови различия да имат клинично значение.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Остра токсичност

Средните стойности на  $LD_{50}$ , получени при мишки и плъхове след перорално приложение на левофлоксацин са били в диапазона 1500-2000 mg/kg. Пероралното приложение на 500 mg/kg при маймуни не е предизвикало други ефекти, освен повръщане.

### Хронична токсичност

Били са проведени изпитвания при плъхове и маймуни с продължителност 1 и 6 месеца с прилагане на левофлоксацин чрез сонда. Дозите са били съответно 50, 200, 800 mg/kg/дневно и 20, 80, 320 mg/kg/дневно в продължение на 1 и 6 месеца при плъхове и 10, 30, 100 mg/kg/дневно и 10, 25, 62.5 mg/kg/дневно за 1 и 6 месеца при маймуни.

Признаци на реакция спрямо приложението са били минимални при плъхове със слаб ефект на намаляване консумацията на храна и леки промени в хематологичните и биохимичните параметри, главно при групите над 200 mg/kg/дневно и повече.

Нивата "Без отчетени нежелани реакции" при тези проучвания са били съответно 200 и 20 mg/kg/дневно след 1 и 6 месеца.

Токсичността след перорално приложение при маймуни е била минимална с намаляване на телесното тегло при доза от 100 mg/kg/дневно, придружена от обилна диария и понижаване pH на урината при някои животни. При шест-месечното проучване не е била наблюдавана



токсичност. Достигнато е до извода, че нивата без отчетени нежелани реакции са съответно 30 и 62,5 mg/kg/дневно след 1 и 6 месеца.

Нивата без отчетени нежелани реакции при 6-месечните проучвания са били съответно 20 и 62,5 mg/kg/дневно за плъхове и маймуни.

#### Репродуктивна токсичност

Лев офлоксацин не предизвиква нарушения във фертилитета или репродуктивни нарушения при плъхове при перорални дози до 360 mg/kg/дневно или интравенозни дози до 100 mg/kg/дневно.

Лев офлоксацин не е бил тератогенен при плъхове при перорални дози до 810 mg/kg/дневно или при интравенозни дози до 160 mg/kg/дневно. При зайци не е била наблюдавана тератогенност при перорални дози до 50 mg/kg/дневно или интравенозно дозиране до 25 mg/kg/дневно.

Лев офлоксацин не влияе върху фертилитета и единственият му ефект върху плода е бил забавено съзряване в следствие на токсичност при майката.

#### Генотоксичност

Лев офлоксацин не е предизвикал генни мутации в бактериални клетки или клетки от бозайници, но е предизвикал хромозомни аберации *in vitro* върху белодробни клетки от китайски хамстер (CHL) в концентрации от над 100 µg/ml, при отсъствие на метаболитна активация. *In-vivo* изпитванията (микронуклеарни, хроматично обменни, извънреден ДНК синтез, доминантни летални изпитвания) не са показали генотоксичен потенциал.

#### Фототоксичен потенциал

Изследванията върху мишки след перорално и интравенозно дозиране са показали, че лев офлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. По време на изпитване на фотомутагенност лев офлоксацин не е проявил генотоксичен потенциал, а по време на проучване върху фотоканцерогенността е понижил туморното развитие.

#### Карциногенност

В хода на две годишно изпитване при плъхове с перорално приложение (0, 10, 30 и 100 mg/kg/дневно) не е имало данни за карциногенен потенциал.

#### Токсичност върху ставите

Подобно на други флуорохинолони, лев офлоксацин е показал ефекти върху хрущялите (лющене и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези прояви са били по-подчертани при млади животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Сърцевина на таблетката:*

Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Хидроксипропилцелулоза  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Талк  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивка на таблетката:*

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)



Макрогол 400  
Полисорбат 80  
Железен оксид, черен (E172)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

2 години.

## **1.0 Специални условия за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PVdC/ алуминиеви блистери.

500 mg:

Размери на опаковките: 1, 2, 5, 7, 10, 30, 50 филмирани таблетки.

Болнични опаковки: 50 (5x10) и 200 (20x10) и 500 (50x10) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикалс България ЕООД  
Ул. "Н.В. Гогол" 115  
София  
България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2008

