

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OROFLOCINA 500 mg film-coated tablets

ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки

### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ... 20100255

Разрешение № П - 9379/19.04.2010

Одобрение № /

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка от 500 mg съдържа 500 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) (като левофлоксацин хемихидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Розови, с форма на капсула филмирани таблетки, приблизително 16,00 x 8,00 mm, с делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки е показан за лечение на леки или умерени инфекции при възрастни, когато инфекциите са предизвикани от чувствителни на левофлоксацин микроорганизми:

- остър бактериален синусит (правилно диагностициран в съответствие с националните и/или местни ръководства за лечение на инфекции на дихателните пътищата и когато употребата на обичайните антибактериални средства за начално лечение на инфекцията се счита за неподходяща или не доведе до излекуване на инфекцията),
- остри бактериални екзацербации на хроничен бронхит (правилно диагностицирани в съответствие с националните и/или местни ръководства за лечение на инфекции на дихателните пътищата и когато употребата на обичайните антибактериални средства за начално лечение на инфекцията се счита за неподходяща или не доведе до излекуване на инфекцията),
- пневмония, придобита в обществото (когато употребата на обичайните антибактериални средства за начално лечение на инфекцията се счита за неподходяща),
- усложнени инфекции на отделителната система, включително пиелонефрит,
- хроничен бактериален простатит,
- инфекции на кожата и меките тъкани.

При предписването на ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки трябва да се имат предвид националните и/или местни ръководства за правилна употреба на флуорохинолони.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки се прилагат веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия патогенен причинител.

### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението варира в зависимост от хода на заболяването (вж. таблицата по-долу). Както при всяка антибиотична терапия, приложението на ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки трябва да продължи най-малко от 48 до 72 часа след като пациента стане афибрилен или се получат доказателства за ерадикация на бактериалната инфекция

### Начин на приложение

ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки трябва да се поглъщат без да се разтрошават и с достатъчно количество течност. Те могат да бъдат разполовени по делителната черта за адаптиране на дозировката. Таблетките могат да се приемат по време на хранене или между храненията. Таблетките трябва да се приемат поне два часа преди или след приложението на железни соли, антиациди или сукралфат, тъй като е възможно да настъпи намаляване на абсорбцията (вж точка 4.5).

### Дозировка

Относно дозировката на ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки могат да се дадат следните препоръки:

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

Индикации	Дневна доза (в зависимост от тежестта)	Продължителност на лечението
Остър синусит	500 mg веднъж дневно	10 – 14 дни
Остра екзацербация на хроничен бронхит	250 до 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, пиелонефрит на вкл.	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 популации

*Пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)*

Креатининов клирънс	Режим на дозиране		
	250 mg/24 ч	500 mg/24 ч	500 mg/12 ч
50 - 20 ml/min	първа доза: 250 mg	първа доза: 500 mg	първа доза: 500 mg
	след това: 125 mg/24 ч	след това: 250 mg/24 ч	след това: 250 mg/12 ч

19-10 ml/min	след това: 125 mg/48 ч	след това: 125 mg/24 hч	след това: 125 mg/12 ч
< 10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) <sup>1</sup>	след това: 125 mg/48 ч	след това: 125 mg/24 ч	след това: 125 mg/24 ч

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

#### Пациенти с увредена чернодробна ункция

Не е необходимо адаптиране на дозировката, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значителна степен в черния дроб и се екскретира главно през бъбреците.

#### Пациенти в напреднала възраст

Не се налага адаптиране на дозировката при пациенти в напреднала възраст, освен ако няма съмнения за увредена бъбречна функция (вж точка 4.4. удължаване на QT интервала).

#### Деца и юноши

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

### 4.3 Противопоказания

ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки не трябва да се използват:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към левофлоксацин или към някое от помощните вещества или към други хинолони,
- при пациенти с епилепсия,
- при пациенти с анамнеза за увреждане на сухожилията, свързано с приложение на флуорохинолони,
- при деца и юноши, (в никакъв случай на възраст под 18 години),
- по време на бременност (вж. точка 4.6)
- при жени, които кърмят (вж. точка 4.6)

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При най-тежките случаи на пневмококова пневмония ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки може би не е оптималната терапия.

Вътреболничните инфекции, дължащи се на *P. Aeruginosa* може да изискват комбинирана терапия.

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

Много вероятно е метицилин резистентния *S. aureus* да е ко-резистентен към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Ето защо левофлоксацин не се препоръчва за лечение на установени или подозирани MRSA инфекции, освен ако лабораторните резултати са потвърдили чувствителността на организма към левофлоксацин (вж. точка 5.1).

#### Тендинит и руптури на сухожилия

В редки случаи може да възникне тендинит. Най-често засяга Ахилесовото сухожилие и може да доведе до руптура. Рискът от тендинит и руптура на сухожилия е по-висок при пациенти в напреднала възраст и при пациенти, използващи кортикостероиди. Ето защо е необходимо внимателно проследяване на тези пациенти, в случай, че им бъде предписан левофлоксацин 500 mg филмирани таблетки. Всички пациенти трябва да се консултират с лекаря си, при поява на симптоми на тендинит. При съмнение за тендинит лечението с левофлоксацин 500 mg филмирани таблетки трябва да бъде спряно незабавно и да се започне подходящо лечение (напр. имобилизация) на засегнатото сухожилие.

### Заболявания свързани с Clostridium difficile

Диария, особено ако е тежка, персистираща и/или кървава, повреме или след лечение с ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки, може да е симптом на заболяване свързано с *Clostridium difficile*, от които най-тежката форма е псевдомембранозния колит. При съмнение за псевдомембранозен колит ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки трябва да бъдат спрени веднага и пациентът трябва да получи, без отлагане, поддържащо и специфично лечение (напр. перорално метронидазол или ванкомицин). При тази клинична ситуация продуктите, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани.

### Пациенти, предразположени към гърчове

Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия и, както другите хинолони, трябва да се прилага изключително предпазливо при пациенти, предразположени към гърчове, като например пациенти с предходни лезии на централната нервна система, или със съпътстващо лечение с фенбутен или подобни нестероидни противовъзпалителни средства, или с лекарства, като теофилин, които понижават гърчовия праг на главния мозък (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци, лечението с левофлоксацин трябва да бъде прекратено.

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

Пациентите с латентен или изявен дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата могат да проявят склонност към хемолитични реакции по време на лечение с хинолонови антибактериални средства, и за това левофлоксацин трябва да се прилага внимателно.

### Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като левофлоксацин се екскретира главно през бъбреците, дозата на ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки трябва да се коригира при пациенти с нарушена бъбречна функция (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 да прекратят лечението незабавно и да се свържат с лекаря си или дежурния в Спешно отделение, който ще инициира подходящи спешни мерки.

### Хипогликемия

Както при всички хинолони е наблюдавана хипогликемия, обикновено при пациенти с диабет, приемащи едновременно перорални хипогликемизиращи средства (напр. глибенкламид) или инсулин. При тези пациенти се препоръчва внимателно мониториране на кръвната захар (вж. точка 4.8).

### Предпазване от фотосенсибилизация

Въпреки, че при лечение с левофлоксацин фотосенсибилизацията е много рядка, препоръчва се пациентите да не се излагат без нужда на силна слънчева светлина или на изкуствено ултравиолетово лъчение (напр. кварцова лампа, солариум) за да избегнат фотосенсибилизацията.

### Пациенти лекувани с антагонисти на витамин К

Поради възможно повишаване на стойностите на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кръвоизливи при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), е необходимо проследяване на стойностите на коагулационните тестове, когато тези лекарства се приемат едновременно (вж. точка 4.5).

### Психотични реакции

Съобщава се за психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозаплашващо поведение – понякога дори след единична доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, левофлоксацин трябва да бъде прекъснат и да се предприемат необходимите мерки. Препоръчва се, ако левофлоксацин ще се прилага при психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психично заболяване, това да става предпазливо.

### Удължаване на QT интервала

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

- вроден синдром на удължен QT интервал
- едновременно употреба на лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди).
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- лица 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 се съобщава при пациенти, получаващи флуорохинолони, включително левофлоксацин, която може да е с внезапно начало. Ако пациентът получи симптоми на невропатия, за да се предотврати развитието на необратимо състояние трябва да се прекрати приема на левофлоксацин.

### Опиати

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, е възможен фалшив положителен резултат при определяне на опиати в урината. Може да е необходимо потвърждаване на положителния скрининг за опиати с по-специфичен метод.

### Хепатобилиарни нарушения

Случаи на чернодробна некроза до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност са наблюдавани при лечение с левофлоксацин, главно при пациенти с тежко основно заболяване, напр. сепсис (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да прекратят лечението и да се консултират с лекуващия ги лекар, ако развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, пруритус или напрежение в корема.

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

### Влияние на други лекарствени продукти върху ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки

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

Абсорбцията на левофлоксацин се понижава значително когато едновременно с таблетките ОРОФЛОЦИНА 500 mg се прилагат железни соли, магнезий или алуминий съдържащи антиациди. Препоръчва се препарати, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли, магнезий или алуминий съдържащи антиациди да не се приемат в продължение на два часа преди или след приложението на ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки (вж. точка 4.2). Не са наблюдавани взаимодействия с калциев карбонат.

#### *Сукралфат*

Бионаличността на ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки значително се понижава при едновременно прилагане със сукралфат. Ако пациентът се нуждае едновременно от левофлоксацин и сукралфат, най-добре е сукралфат да се прилага 2 часа след приложението на ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки (вж. точка 4.2).

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

При клинични поручвания не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Възможно е обаче да се получи изразено понижаване на гърчовия праг на главния мозък при едновременно приложение на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни средства или други продукти, понижавачи гърчовия праг.

Концентрациите на левофлоксацин са около 13% по-високи в присъствие на фенбуфен, при сравнение със самостоятелното му приложение.

### *Пробенецид и циметидин*

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин се понижава от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двете лекарства са способни да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. При изпитваните по време на проучването дози, обаче е малко вероятно статистически значимите кинетични разлики да са клинично значими. Необходимо е внимание при едновременно приложение на левофлоксацин с лекарства, които повлияват тубулната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция.

### *Друга важна информация*

Клинични фармакологични проучвания са показали, че фармакокинетиката на левофлоксацин не се повлиява до клинично значима степен при едновременното му приложение със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

### Влияние на ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки върху други лекарствени продукти

#### *Циклоспорин*

При едновременно приложение с левофлоксацин полуживотът на циклоспорин се удължава с 33%. В случай на едновременно приложение на тези лекарства е необходимо проследяване на серумната концентрация на циклоспорин.

#### *Антагонисти на витамин К*

Повишени стойности на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кървене, което може да бъде тежко, са докладвани при пациенти лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин). Поради това при тези пациенти е необходимо проследяване на стойностите на коагулационните тестове (вж. точка 4.4).

#### *Лекарствени продукти удължаващи QTинтервала*

Левофлоксацин, подобно на другите флуорохинолони, трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди). (Виж точка 4.4 Удължаване на QT интервала).

### Други форми на взаимодействие

#### *Хранене*

Няма клинично значими взаимодействия с храна. Ето защо ОРОФЛОЦИНА 500 mg филмирани таблетки могат да се приемат независимо от приема на храна.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Репродуктивните изследвания върху животни не повдигат конкретни съмнения. Липсата на данни за хора, обаче, както и факта, че проучванията върху животни показват риск от страна на флуорохинолоните от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм, таблетките ОРОФЛОЦИНА 500 mg не трябва да се прилагат при бременни жени (виж също точка 4.3 и 5.3).

### Кърмене

Липсата на данни за хора, както и факта, че проучванията върху животни показват риск от страна на флуорохинолоните от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм, таблетките ОРОФЛОЦИНА 500 mg не трябва да се прилагат при жени, които кърмят (виж също точка 4.3 и 5.3).

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

Някои нежелани реакции на левофлоксацин, като замаяване/световъртеж, сънливост и зрителни нарушения (вж. точка 4.8), могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и

реагират и могат да представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофирани или работа с машини).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични изследвания при повече от 5000 пациента и обширен пост-маркетингов опит.

Нежеланите реакции са описани в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA в следващата таблица.

Честотата е дефинирана, като е използвана следната класификация:

Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), много редки ( $\leq 1/10000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде изчислена въз основа на наличните данни).

Във всяка група нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест.

##### *Инфекции и инфестации*

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

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Нечести: левкопения, еозинофилия

Редки: тромбоцитопения, неутропения

Много редки: агранулоцитоза

С неизвестна честота: панцитопения, хемолитична анемия

##### *Нарушения на имунната система*

Много редки: анафилактичен шок (вж точка 4.4)

*Анафилактични и анафилатоидни реакции могат понякога да се появят дори след първата доза.*

С неизвестна честота: свръхчувствителност (вж. точка 4.4)

##### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Нечести: анорексия

Много редки: хипогликемия, особено при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.4)

##### *Психиатрични нарушения*

Нечести: инсомния, нервност

Редки: психични нарушения, депресия, състояние на обърканост, агитация, тревожност

Много редки: психотични реакции със себе-застрашаващо поведение, включително суицидни намерения или действия (вж. точка 4.4), халюцинации

##### *Нарушения на нервната система*

Нечести: замаяност, главоболие, сомнолентност

Редки: конвулсии, тремор, парестезии

Много редки: сензорна или сензомоторна периферна невропатия, дисгезия, включително агезия, паросмия, включително аносмия

##### *Нарушения на окото*

Много редки: зрителни нарушения

##### *Нарушения на ухото и лабиринта*

Нечести: вертиго

Много редки: увреждане на слуха

С неизвестна честота: тинитус

### *Сърдечни нарушения*

- Редки: тахикардия  
С неизвестна честота: електрокардиографско удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4)  
Удължаване на QT интервала и точка 4.9)

### *Съдови нарушения*

- Чести: флебит  
Редки: хипотония

### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

- Редки: бронхоспазм, диспнея  
Много редки: алергичен пневмонит

### *Стомашно-чревни нарушения*

- Чести: диария, гадене  
Нечести: гадене, коремна болка, диспепсия, флатуленция, констипация  
Редки: диария – хеморагична, която в много редки случаи може да е показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит

### *Хепатобилиарни нарушения*

- Чести: повишаване на стойностите на чернодробните ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)  
Нечести: повишаване на билирубин в кръвта  
Много редки: хепатит  
С неизвестна честота: жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи на остра чернодробна недостатъчност са съобщавани с левофлоксацин, главно при пациенти с тежки основни заболявания (вж. точка 4.4).

### *Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

- Нечести: обрив, пруритус  
Редки: уртикария  
Много редки: ангионевротичен оток, реакции на фотосенсибилизация  
С неизвестна честота: токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, хиперхидроза.  
Реакции от страна на кожата и лигавиците могат понякога да се появят дори след първата доза.

### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

- 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 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

### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

- Нечести: повишаване на креатинина в кръвта  
Много редки: остра бъбречна недостатъчност (напр. дължаща се на интерстициален нефрит)

### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

- Чести: реакция на мястото на инфузия  
Нечести: астения  
Много редки: пирексия  
С неизвестна честота: болка (включително болка в гърба, гръдите и крайниците)

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



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

#### 4.9 Предозиране

Според токсикологичните проучвания при животни или клинични фармакологични изпитвания, проведени с дози, по-високи от терепевтичните, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране на левофлоксацин са симптоми от страна на централната нервна система, като объркване, замаяност, нарушение на съзнанието и конвулсивни припадъци, удължаване на QT интервала.

В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Поради възможността за удължаване на QT интервала трябва да се провежда ЕКГ мониториране. Могат да се използват антиациди за предпазване на стомашната лигавица.

Хемодиализата, включително перитонеалната диализа и НАПД не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиинфекциозни средства за системна употреба – антибактериални средства за системна употреба – хинолонови антибиотици – флуорохинолони  
АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетично антибактериално средство от класа на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер на рацемичното лекарство офлоксацин.

#### Механизъм на действие

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

#### Отношение PK/PD

Степента на бактериална активност на левофлоксацин зависи от отношението между 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 gyr-A мутация. *In vitro* е установена кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони.

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

#### Гранични стойности

Препоръчаните от EUCAST гранични стойности за MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от интермедиерно чувствителните и интермедиерно чувствителните от резистентните организми са представени в следващата таблица за изпитване на MIC (mg/L).

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

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/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤1 mg/L	>1 mg/L
Видово несвързани гранични стойности <sup>3</sup>	≤1 mg/L	>2 mg/L

<sup>1</sup> S/I-граничната стойност е повишане 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 на MIC над S/I граничните стойности са много редки или още не са докладвани. Тестовите за идентификация и антимикробна чувствителност на всеки от тези изолати трябва да бъдат повторени и при потвърждаване на резултата, изолатът трябва да се изпрати в референтна лаборатория.

<sup>3</sup> Видово несвързаните гранични стойности са определени главно въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични данни 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*, Грам 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 в следващата таблица 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 препоръчва следните стойности на 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
Non 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</i> <i>M.catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤2 µg/mL ≥17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 µg/mL ≥17 mm	≥8 µg/mL ≤13 mm
<i>beta-hemolytic 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“, тестовите за идентификация 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 търси информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, когато разпространението на местната резистентност е такова, че ползата от прилагането на агента при поне някои от 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*, group C and 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**

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus*

#### **Други**

*Chlamydophila pneumoniae* \*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*\*

*Mycoplasma pneumoniae* \*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

### ВИДОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БЪДЕ ПРОБЛЕМ

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

*Enterococcus faecalis*\*

*Staphylococcus aureus* метицилин резистентни+

*Staphylococcus haemolyticus* метицилин резистентни

*Staphylococcus coagulase spp*

#### **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* \$

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

\$ Естествена интермедиарна чувствителност

+ Повече от 50% резистентност

#### Допълнителна информация

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

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

### Разпределение

Приблизително 30-40% от левофлоксацин се свързва с плазмените протеини. 500 mg веднъж дневно при многократно дозиране на левофлоксацин показва значително кумулиране. При дози 500 mg два пъти дневно има умерено, но предвидимо кумулиране. Равновестно състояние се достига в рамките на 3 дни.

### Пенетрация в тъканите и телестните течности

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

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

#### *Пенетрация в белодробната тъкан*

Максималните концентрации на левофлоксацин в белодробната тъкан след прием на 500 mg перорално са приблизително 11,3 µg/g и с достигат между 4 и 6 час след приложението. Концентрациите в белите дробове значително превишават тези в плазмата.

#### *Пенетрация в течността на мехури*

Максимални концентрации на левофлоксацин в течността на мехурите от около 4,0 и 6,7 µg/ml се достигат след три дневно приложение на 500 mg едни или два пъти дневно, съответно 2-4 часа след приложението.

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

Левофлоксацин прониква слабо в церебро-спиналната течност.

#### *Проникване в простатната тъкан*

След перорално приложение на 500 mg левофлоксацин веднъж дневно в продължение на 3 дни, средните концентрации в простатната тъкан са съответно 8,7 µg/g, 8,2 µg/g и 2,0 µg/g след 2 часа, 6 часа и 24 часа; средното съотношение на концентрациите простата/плазма е 1,84.

### Концентрация в урината

Средните концентрации в урината 8-12 часа след еднократна перорална доза от 150 mg, 300 mg и 500 mg левофлоксацин са съответно 44 mg/L, 91 mg/L и 200 mg/L.

### Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен до метаболитите дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити представляват <5% от дозата, която се екскретира в урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не претърпява хирална инверсия.

### Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение левофлоксацин се елиминира относително бавно от плазмата ( $t_{1/2}$ : 6 - 8 часа). Екскрецията се извършва главно през бъбреците (>85% от приложената доза).

Няма съществени разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което показва, че пероралният и интравенозният пътища са взаимно заменяеми.

### Линейност

Левофлоксацин 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 полуживоти се удължават, както е показано в следващата таблица.

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

### Пациенти в напреднала възраст

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

### Полови различия

Отделните анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови различия във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма доказателства тези полови различия да имат 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 интервала 1500-2000 mg/kg.

Приложението на 500 mg/kg перорално при маймуни не е предизвикало други ефекти, освен повръщане.

### Хронична токсичност

Изследвания върху плъхове и маймуни, с продължителност от един до шест месеца са проведени с прилагане чрез сонда. Дозите са 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 в продължение на 1 и 6 месеца при маймуни.

При плъхове признаците на реакция спрямо третирането са минимални със слаб ефект, главно при дози 200 mg/kg/дневно и повече, на намаляване на консумацията на храна и леки промени в хематологичните и биохимични параметри. Нивата без отчетени нежелани реакции при тези проучвания са съответно 200 и 20 mg/kg/дневно след 1 и 6 месеца.

Токсичността след перорално приложение при маймуни е минимална с намаляване на телесното тегло при доза 100 mg/kg/дневно, придружена със саливация, диария и понижено рН на урината при някои животни. Не е наблюдавана токсичност при 6 месечно проучване. 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 шест месечни проучвания са 20 и 62,5 mg/kg/дневно, съответно при плъхове и маймуни.

#### Репродуктивна токсичност

Левофлоксацин 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. Левофлоксацин не е тератогенен при плъхове при перорални дози до 810 mg/kg/дневно или интравенозни дози до 160 mg/kg/дневно. При зайци не е наблюдавана тератогенност при перорални дози до 50 mg/kg/дневно или интравенозно дозиране до 25 mg/kg/дневно. Левофлоксацин не влияе върху фертилитета и единственият му ефект върху плода е забавено съзряване в следствие от токсичност при майката.

#### Генотоксичност

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

#### Фототоксичен потенциал

Изследвания върху мишки както след перорално така и след интравенозно дозиране са показали, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. По време на изследване на фотомутагенност левофлоксацин не е показал генотоксичен потенциал и при проучване върху фотоканцерогенността е понижил тумурното развитие.

#### Карциногенен потенциал

Две годишно проучване върху плъхове с перорално приложение (0, 10, 30 и 100 mg/kg/дневно) не дава данни за карциногенен потенциал.

#### Токсичност върху ставите

Както и другите флуорохинолони левофлоксацин демонстрира ефекти върху хрущялите (лющене и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези прояви са по-подчертани при млади животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Кросповидон (тип А)  
Хипромелоза  
Микрокристална целулоза  
Натриев стеарилфумарат

#### Обвивка

Хипромелоза  
Титанов диоксид (Е 171)  
Талк  
Макрогол 8000  
Железен оксид, жълт (Е 172)  
Железен оксид, червен (Е 172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/Al блистер

Видове опаковки: 1, 5, 7, 10, 50, 200 или 500 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Делителната черта позволява адаптиране на дозировката при пациенти с увредена бъбречна функция.

Както всички лекарствени продукти неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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

JELFA SA  
Ul. Wincentego Pola 21,  
58-500 Jelenia Góra  
Poland

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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