

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LEVOXA 250 mg film-coated tablets  
ЛЕВОКСА 250 mg филмирани таблетки

LEVOXA 500 mg film-coated tablets  
ЛЕВОКСА 500 mg филмирани таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № <u>20100247/20100248</u>	
Разрешение № <u>18106</u>	<u>01.06.2012</u>
Одобрение № .....	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка ЛЕВОКСА 250 mg съдържа активно вещество левофлоксацин 250 mg, като 256,23 mg левофлоксацин хемихидрат.

Всяка филмирана таблетка ЛЕВОКСА 500 mg съдържа активно вещество левофлоксацин 500 mg, като 512,46 mg левофлоксацин хемихидрат.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ЛЕВОКСА 250 mg филмирани таблетки

Розови, овални, двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от едната страна и маркировка "L" от другата страна, с диаметър 6 x 13 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

ЛЕВОКСА 500 mg филмирани таблетки

Розови, овални, двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от едната страна и маркировка "L" от другата страна, с диаметър 8 x 16 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Предназначен е за лечение на леки и умерено тежки инфекции при възрастни пациенти, причинени от чувствителни към левофлоксацин микроорганизми, като:

- остър синусит;
- обостряне на хроничен бронхит;
- придобита в обществото пневмония;
- инфекции на отделителната система, в това число пиелонефрит;
- хроничен бактериален простатит;
- инфекции на кожата и меките тъкани.

Преди започване на лечението е необходимо да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентност към левофлоксацин и да се вземат под внимание националните и/или локалните насоки за приложение на флуорохинолони.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение



### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението се определя от протичането на заболяването (виж таблицата по-долу). Прилагането на Левокса продължава минимум 48–72 часа след достигане на афебрилност или при доказателства за бактериална ерадикация.

### Начин на приложение

Левокса таблетки се приемат цели, без да се дъвчат с достатъчно количество течност. Таблетките могат да се разделят по делителната черта с цел адаптиране на дозировката. Приемат се по време на хранене или между храненията. Левокса таблетки трябва да бъдат приемани най-малко 2 часа преди или след прием на продукти, съдържащи желязни соли, антиациди и сукралфат, тъй като тези продукти могат да намалят резорбцията му (вж. точка 4.5.)

### Дозировка

Дозата и продължителността на лечение се определят от лекаря в зависимост от възрастта, тежестта на инфекцията и функционалното състояние на организма.

Препоръчвани дози за Левокса:

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

Показание	Дневна доза (според тежестта на инфекцията)	Продължителност на лечението
Остър синусит	500 mg еднократно дневно	10-14 дни
Обостряне на хроничен бронхит	250 – 500 mg еднократно дневно	7 -10 дни
Придобита в обществото пневмония	500 mg еднократно дневно	7 -14 дни
Неусложнени инфекции на отделителната система	250 mg еднократно дневно	3 дни
Усложнени инфекции на отделителната система, вкл. пиелонефрит	250 mg еднократно дневно	7 -10 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg еднократно дневно	28 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани	250 mg еднократно дневно или 500 mg еднократно или двукратно дневно	7 -14 дни



Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция (клирънс на креатинина < 50 ml/min)

Клирънс на креатинина	Режим на дозиране		
	250 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа	500 mg на 12 часа
	Първоначална доза: 250 mg	Първоначална доза: 500 mg	Първоначална доза: 500 mg
50-20 ml/min.	След което: 125 mg/24 ч.	След което: 250 mg/24 ч.	След което: 250 mg/12 ч.
19-10 ml/min.	След което: 125 mg/48 ч.	След което: 125 mg/24 ч.	След което: 125 mg/12 ч.
< 10 ml/min. вкл. хемодиализа и CAPD*	След което: 125 mg/48 ч.	След което: 125 mg/24 ч.	След което: 125 mg/12 ч.

\* не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD)

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Пациенти с нарушена чернодробна функция не са изследвани в клинични проучвания.

Левифлоксацин не се метаболизира в значителна степен в черния дроб, а се екскретира основно чрез бъбреците. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага корекция на дозировката, освен в случаите на нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4.).

Деца

Приложението на продукта е противопоказано при деца и подрастващи.

**4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към левифлоксацин, други хинолони или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- епилепсия;
- анамнеза за сухожилни увреждания след прилагане на флуорохинолони;
- деца и подрастващи;
- бременност;
- кърмене.

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

При пневмококова пневмония терапията с Левокса не винаги е оптимална, особено при по-тежките случаи.

При нозокомиални инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* може да се наложи провеждане на комбинирано лечение.

Реакции на свръхчувствителност

Левифлоксацин може да предизвика сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога и след прилагане на първоначалната доза (вж. точка 4.8).



### Тендинити и сухожилни руптури

В редки случаи при прилагане на левофлоксацин може да се наблюдават тендинит или руптура на сухожилие, които по-често засягат Ахилесовото сухожилие. Рискът за патологично засягане на сухожилията е по-висок при пациенти в напреднала възраст или при пациенти, едновременно лекувани с кортикостероиди. При тези пациенти се изисква внимателно мониториране при назначаване на левофлоксацин. Лечението с левофлоксацин трябва да бъде преустановено при всеки симптом на тендинит. Осигурява се имобилизация на засегнатия крайник.

### Инфекции, причинени от Clostridium difficile

В случаите на поява на тежка, персистираща и/или кървава диария по време или след лечение с Levoxa таблетки трябва да се има пред вид възможността за развитие на инфекции, причинени от Clostridium difficile, вкл. и на най-тежката форма - псевдомембранозен колит. Необходимо е незабавно прекратяване на лечението и приложение на поддържаща специфична терапия (вкл. перорално приложение на ванкомицин). Приложението на продукти, потискащи перисталтиката е противопоказано при подобна клинична ситуация.

### Пациенти предразположени към гърчове

Levoxa е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия. Флуорохинолони се назначават с изключително внимание при пациенти със склонност към гърчове (при пациенти с предходни лезии на ЦНС, пациенти на съпътстващо лечение с фенбуфен и подобни НСПВС или такива, употребяващи продукти които понижават гърчовия праг, като теофилин) (вж. точка 4.5.).

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

Поради опасност от развитие на хемолитични реакции след прием на хинолони, вкл. левофлоксацин, тези продукти трябва да се прилагат с внимание при пациенти с латентен или изявен дефицит на глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназа.

### Пациенти с нарушена бъбречна функция

Левофлоксацин се елиминира чрез урината, поради което е необходимо дозата при пациенти с бъбречни нарушения да се коригира.

### Предпазване от фотосенсибилизация

Въпреки, че фотосенсибилизация при лечение с левофлоксацин се наблюдава много рядко, се препоръчва пациентите да избягват излагането на интензивна слънчева светлина или на изкуствено ултравиолетово лъчение (UV лампи, солариуми) с цел превенция на фотосенсибилизация.

### Пациенти на едновременно лечение с антагонисти на витамин К

При пациенти, приемащи Левокса едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин) съществува възможност от удължаване на протромбиновото време и международния протромбинов индекс (коагулационните тестове PT/INR) и/или времето на кървене. Необходимо е да се извършва периодичен контрол на стойностите им при едновременно лечение с тези продукти (вж. точка 4.5).

### Психотични реакции

Наблюдавани са психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, вкл. левофлоксацин. Много рядко те прогресират до суицидни мисли и поведение, понякога дори след прилагане на еднократна доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие подобни реакции, приемът на левофлоксацин трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психиатрични заболявания.

### Сърдечни нарушения

Внимание се изисква при приложение на флуорохинолони, вкл. левофлоксацин при пациенти със съществуващ риск за удължаване на QT интервала, като:

- вроден синдром на удължен QT интервал;
- едновременно приложение с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмици клас Ia и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици)
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- пациенти в напреднала възраст;





- сърдечно-съдови заболявания (сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия) (вж. точка 4.2 Пациенти в напреднала възраст, точка 4.5 и точка 4.9).

#### Хипогликемия

Както при всички хинолони, така и при прилагането на левофлоксацин е възможно да се наблюдава хипогликемия, обикновено при пациенти с диабет, приемащи перорални хипогликемични продукти (напр. глибенкламид) или инсулин. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно мониториране на стойностите на глюкозата в кръвта (вж. точка 4.8).

#### Периферна невропатия

При пациенти, приемащи флуорохинолони, вкл. левофлоксацин са наблюдавани сензорна или сензомоторна периферна невропатия, които могат да настъпят бързо. Прилагането на левофлоксацин трябва да се прекрати при пациенти със симптоми на невропатия, за да се предотврати развитие на необратимо състояние (вж. точка 4.8).

#### Хепатобилиарни нарушения

Случаи на чернодробна некроза до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност са докладвани с левофлоксацин, предимно при пациенти с тежки съпътстващи заболявания, напр. сепсис (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят лечението и да се свържат със своя лекар, ако се появят признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като анорексия, иктер, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

#### Помощни вещества

Пациентите, с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

#### Железни соли, антиацидни продукти, съдържащи магнезий и алуминий

Резорбцията на левофлоксацин се понижава значително, при едновременно приложение на продукти, съдържащи дву- или тривалентни железни соли, антиацидни продукти, съдържащи магнезий и алуминий. Препоръчва се, приемът на такива продукти да става поне два часа преди или след приема на Levoxa таблетки. Не са установени взаимодействия с калциев карбонат.

#### Сукралфат

Бионаличността на левофлоксацин се понижава значимо при едновременното му приложение със сукралфат. Препоръчва се приемът на сукралфат да става 2 часа след приема на Levoxa таблетки.

#### Контрацептивни лекарства

В редки случаи някои антибиотици могат да намалят ефикасността на контрацептивните продукти, като оказват влияние върху бактериалната хидролиза на стероидните конюгати в червата и върху ре-абсорбцията на неконюгираните стероиди. Плазмените концентрации на активните стероиди по този начин могат да се понижат.

#### Теофилин, фенбуфен и подобни НСПВС

Няма данни от клинични проучвания за лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво между левофлоксацин и теофилин. Възможно е да се наблюдава значително понижаване на гърчовия праг при едновременно приложение на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства или други продукти водещи до понижаването му. Плазмените концентрации на левофлоксацин се повишават с около 13% при едновременното му приложение с фенбуфен, в сравнение със самостоятелното му приложение.

#### Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин оказват статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Циметидин и пробенецид водят до понижаване на бъбречния клирънс на левофлоксацин съответно с 24% и 34%. Причината е, че двете лекарствени средства оказват влияние върху тубулната секреция на левофлоксацин. Предполага се, че наблюдаваните статистически значимите разлики при приложените дози в проучването не са от клинично значение.



Внимание се изисква, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които въздействат на бъбречната тубулна секреция, като циметидин и пробенецид, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция.

#### Циклоспорин

Плазменият полуживот на циклоспорин се удължава средно с 33% при едновременно приложение с левофлоксацин.

#### Антагонисти на витамин К

При пациенти, лекувани едновременно с левофлоксацин и антагонисти на витамин К (напр. варфарин) е възможна промяна в стойностите на някои лабораторни показатели, отнасящи се към хемокоагулацията (РТ/INR тест) и/или поява на кървене, което може да бъде тежко. Тестовите за коагулация трябва да бъдат мониторираны при пациенти, приемащи продукти от групата на витамин К-антагонистите.

#### Храна

Levoxa таблетки могат да се прилагат независимо от времето на хранене, тъй като няма данни за клинично значими взаимодействия между левофлоксацин и приема на храна.

#### Лекарства, които удължават QT интервала

Левофлоксацин, подобно на другите флуорохинолони, трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмици клас Ia и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4.).

#### Лабораторни тестове

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, определянето на опиати в урината може да покаже фалшиво-положителни резултати и да се наложи потвърждаването на получените позитивни резултати при теста с по-специфични методи.

#### Друга значима информация

Проведени са клинично-фармакологични изследвания с цел изследване на възможни фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и често предписвани лекарства. Фармакокинетиката на левофлоксацин не се повлиява в клинично значима степен, когато левофлоксацин се прилага едновременно със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин, варфарин.

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

#### Бременност

При изследвания върху животни няма данни за репродуктивна токсичност. Левокса не трябва да се прилага по време на бременност поради липса на данни при хора и експериментално установен риск от увреждания на носещите хрущяли при растящия организъм след прилагане на флуорохинолони,

#### Кърмене

Няма данни дали левофлоксацин се екскретира с майчиното мляко. Другите хинолони преминават в майчиното мляко в количества, които могат да окажат влияние върху кърмачето, въпреки приложението им в терапевтични дози. Левокса не трябва да се прилага по време на кърмене.

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

Някои нежелани реакции (напр. замаяност, виене на свят, сънливост, зрителни нарушения) могат да нарушат способността за концентрация на вниманието и реакциите, което създава риск в ситуации, където тези способности имат особена важност (напр. шофиране и работа с машини).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции са били наблюдавани по време на лечение с левофлоксацин. Използвана е следната честота при тяхната оценка:



Много чести  $\geq 1/10$   
Чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$   
Нечести  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$   
Редки  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$   
Много редки  $< 1/10\ 000$ , включително изолирани случаи  
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

#### Инфекции и инфестации

Нечести – микотични суперинфекции, поява на резистентни микроорганизми

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести – еозинофилия, левкопения

Редки – неутропения, тромбоцитопения

Много редки – агранулоцитоза

Изолирани случаи – хемолитична анемия, панцитопения

#### Нарушения на имунната система

Много редки – алергични реакции (ангиоедем, хипотензия, анафилактичен шок), алергични пневмонити

Изолирани случаи - тежки булозни обриви, вкл. синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), еритема ексудативум мултиформе.

Понякога след прием на първата доза могат да се наблюдават мукокутани и анафилактични/анафилactoидни реакции.

#### Нарушения на нервната система

Нечести – главоболие, замаяност/вертиго, сънливост, безсъние

Редки – парестезия, тремор, тревожност, депресия, психотични реакции със склонност за самонараняване, вкл. суицидни мисли и действия, ажитираност, потиснатост, конвулсии.

Много редки – сензорна и сензомоторна периферна невропатия, зрителни и слухови нарушения, вкусови и обонятелни нарушения, халюцинации.

#### Сърдечни нарушения

Редки – тахикардия

Много редки – шок (анафилактично подобен)

С неизвестна честота – камерна аритмия и torsades de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за QT удължаване), удължаване на QT-интервала в ЕКГ (вж т. 4.4. и 4.9)

#### Съдови нарушения

Редки – хипотензия

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки – бронхоспазъм/диспнея

#### Стомашно-чревни нарушения

Чести – повдигане, диария

Нечести – анорексия, повръщане, коремни болки, диспепсия

Редки – кървава диария, която в много редки случаи може да бъде показател за ентероколити, вкл. псевдомембранозен колит

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки – хипогликемия, практически при диабетици

#### Хепатобилиарни нарушения

Чести – повишени стойности на чернодробните ензими (AST, ALT)

Нечести – повишени стойности на билирубин

Много редки – чернодробни реакции, вкл. хепатит

С неизвестна честота - тежки чернодробни увреждания, включително случаи на остра чернодробна недостатъчност са наблюдавани след прием на левофлоксацин, предимно при пациенти с тежки съпътстващи заболявания (напр. септицемия).

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести – пруритус, обрив;

Редки – уртикария;

Много редки – фоточувствителност.





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

Редки - артралгии, миалгии, сухожилни увреждания, вкл. тендинити (напр. на Ахилесовото сухожилие) (вж т. 4.4.).

Много редки – руптура на сухожилия (напр. на Ахилесовото сухожилие). Тази нежелана реакция може да се развие в първите 48 часа след започване на лечението и може да бъде с двустранна локализация (вж т. 4.4.); мускулна слабост, която може да бъде от особено значение при пациенти с myasthenia gravis.

Изолирани случаи – рабдомиолиза

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести – повишени стойности на серумния креатинин

Много редки - остра бъбречна недостатъчност (напр. вследствие интерстициален нефрит)

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

Нечести – астения

Много редки – треска

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

#### Съдови нарушения

Хиперсензитивен васкулит

#### Нарушения на нервната система

Екстрапирамидна симптоматика, нарушения на мускулната координация

#### Общи нарушения и такива, свързани с мястото на приложение

Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия.

### **4.9 Предозиране**

Токсикологичните и клинично-фармакологичните изследвания при животни, проведени в супратерапевтични дози, показват, че най-важните признаци, които могат да се очакват след остро предозиране с Левокса таблетки са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замаяване, нарушения в съзнанието и конвулсивни гърчове, удължаване на QT интервала, както и симптоми от страна на стомашно-чревния тракт като гадене и ерозия на стомашната мукоза.

В случай на предозиране, трябва да бъде проведено симптоматично лечение. Поради възможност от удължаване на QT интервала трябва да бъде въведен ЕКГ мониторинг. Могат да бъдат приложени антиациди с цел протекция на стомашната мукоза. Хемо- и перитонеалната диализа, вкл. CAPD не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Флуорохинолони, АТС код: J01MA12

Левифлоксацин е синтетично антибактериално средство от класа на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер на рацемичното лекарствено вещество офлоксацин.

#### Механизъм на действие

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

#### Връзка Фармакокинетика/Фармакодинамика





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

#### Механизъм на резистентност

Основният механизъм на резистентност се дължи на *gyr-A* мутация. *In vitro* съществува кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони.

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

#### Граници на чувствителност

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

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

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Entecobacteriaceae	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 1$ mg/L
Гранични стойности, които не са свързани с вида <sup>3</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L

<sup>1</sup> Граничната стойност чувствителност/интермедиерност се повишава от 1,0 до 2,0, за да се избегне разделянето на разпределението на MIC на дивия тип. Граничните стойности се отнасят за високо дозова терапия.

<sup>2</sup> Щамове със стойности на MIC над граничната стойност на чувствителност/интермедиерност (S/I) са много редки или още не се съобщават. Идентификацията и антимикробните тестове за чувствителност на който и да е такъв изолат трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди, изолатът се изпраща в референтна лаборатория

<sup>3</sup> Граничните стойности, несвързани с вида, са определени главно въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от разпределението спрямо MIC при специфични видове. Те са предназначени за приложение само при видове, които не са получили специфичните за вида гранични стойности и не са за използване при видове, при които изследванията за чувствителност не се препоръчват или при които няма достатъчно доказателства, че въпросните видове са добра мишена (*Enterococcus*, *Neisseria*, Грам отрицателни бактерии)

Институтът за клинични и лабораторни стандарти CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, бивш NCCLS) препоръчва гранични стойности на MIC за левофлоксацин, разграничавайки чувствителни микроорганизми от микроорганизми с интермедиерна чувствителност, и микроорганизми с интермедиерна чувствителност от резистентни микроорганизми, които са представени в таблицата по-долу за изследвани стойности на MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) или дискови дифузионни тестове (зонов диаметър [mm] като се използва 5  $\mu\text{g}$  левофлоксацин диск).



Препоръчвани от CLSI гранични стойности на MIC и дискова дифузия за левофлоксацин (M100-S17, 2007):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
Non Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$ $\geq 19 \text{ mm}$	$\geq 4 \mu\text{g/mL}$ $\leq 15 \text{ mm}$
<i>Enterococcus</i> spp.	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$
<i>Beta-haemolytic Streptococcus</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13 \text{ mm}$

<sup>1</sup> Липсата или редки случаи на резистентни щамове не дава възможност да се определят други категории освен "чувствителни". За щамове, които дават резултати, показателни за категория "нечувствителни", резултатите от тестовете за идентификация и антимикробна чувствителност трябва да се потвърдят от референтна лаборатория по референтния дилуционен метод на CLSI.

#### Антибактериален спектър

Преобладаващата честота на резистентност може да варира в зависимост от географската област и времето за избрани видове, затова е желателно да има местна информация относно резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси и мнението на специалист, когато преобладаващата честота на резистентност е такава, че ползата от лекарственото средство при някои видове инфекции остава под въпрос.

#### Обичайно чувствителни микроорганизми

##### Аеробни Грам-положителни бактерии

*Staphylococcus aureus*\* метицилин-чувствителни  
*Staphylococcus saprophyticus*  
 Streptococci, групи С и G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus pyogenes*\*

##### Аеробни Грам-отрицателни бактерии

*Burkholderia cepacia*<sup>3</sup>



*Eikebella corrodens*  
*Haemophilus influenzae\**  
*Haemophulus 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* methicillin-resistant  
*Staphylococcus haemolyticus* methicillin resistant

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*<sup>§</sup>  
*Bacteroides thetaiotaomicron*<sup>§</sup>  
*Bacteroides vulgatus*<sup>§</sup>  
*Clostridium difficile*<sup>§</sup>

\* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителни изолати по отношение на одобрените клинични показания.

§ Естествена интермедерна чувствителност



### Друга информация

При нозокомиални инфекции, причинени от *P. aeruginosa* може да се наложи провеждане на комбинирана терапия.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Приложен перорално левофлоксацин бързо и почти напълно се резорбира, като максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 час. Абсолютната бионаличност е приблизително 100%.

Приемът на храна оказва незначителен ефект върху степента на резорбция на левофлоксацин.

### Разпределение

Левофлоксацин се свързва се с плазмените протеини приблизително в 30-40%. При многократно приемане на доза от 500 mg еднократно дневно се наблюдава незначително кумулиране. След прилагане на доза от 500 mg два пъти дневно кумулирането е слабо, но предсказуемо. Steady-state се достига в рамките на 3 дни.

### Проникване в тъкани и телесните течности:

Прониква в бронхиалната лигавица и бронхиалния секрет. Максималните концентрации в бронхиалната лигавица и бронхиалния секрет след прием на перорална доза 500 mg са съответно 8.3 µg/g и 10.8 µg/g, които се достигат приблизително 1 час след приема.

### Проникване в белодробния паренхим:

Максималните концентрации в белодробния паренхим след прием на перорална доза 500 mg са от порядъка на около 11.3 µg/g и се достигат между 4 и 6 часа след приема. Тъканните концентрации в този орган значително надвишават плазмените.

### Проникване в течността на кожните мехури

Максимални концентрации в течността на мехурите от около 4.0 и 6.7 µg/ml се достигат в рамките на 2-4 часа след съответно триденно приложение на доза от 500 mg еднократно или двукратно дневно.

### Проникване в цереброспиналната течност

Прониква в незначителна степен в цереброспиналната течност.

### Проникване в простатната тъкан

След перорално приложение на дневна доза левофлоксацин 500 mg еднократно дневно в продължение на 3 дни, средните концентрации в простатната тъкан са 8.7 µg/g, 8.2 µg/g и 2.0 µg/g, съответно 2, 6 и 24 часа след приема; средното съотношение на концентрацията простатна течност/плазма е 1.84.

### Концентрация в урината

Средните концентрации в урината 8 -12 часа след прием на единична перорална доза от 150, 300 или 500 mg левофлоксацин са съответно 44 mg/l, 91 mg/l и 200 mg/l.

### Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в незначителна степен до дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Количеството на метаболитите е по-малко от 5% от дозата, която се екскретира с 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). Повече от 85% от приложената доза се екскретира предимно чрез бъбреците.

Няма съществени разлики във фармакокинетичните свойства на левофлоксацин след интравенозно или перорално приложение, което показва, че начините на въвеждане са взаимозаменяеми.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката е линейна в дозовия диапазон 50 – 600 mg.

### Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетичното поведение на левофлоксацин се повлиява от нарушената функция на бъбреците. Понижената бъбречната функция води до понижаване на бъбречното елиминиране и бъбречния клирънс; елиминационният полуживот се удължава, както е посочено 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 статистически значима разлика във фармакокинетичното поведение на левофлоксацин между млади и пациенти в напреднала възраст, освен тези, свързани с различията в креатининовия клирънс.

### Различия между половете

Индивидуални анализи за пациенти от мъжки и женски пол показват малки до маргинални разлики на фармакокинетичното поведение на левофлоксацин между половете. Няма доказателство, че тези разлики между половете са клинично релевантни.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Остра токсичност

Средните стойности на  $LD_{50}$  при мишки и плъхове след перорално приложение на левофлоксацин са в границите на 1500-2000 mg/kg.

При прием на перорална доза от 500 mg при маймуни не са наблюдавани други ефекти освен повръщане.

### Хронична токсичност

Проведени са изпитвания върху плъхове и маймуни, хранени със сонда в продължение на един и шест месеца. Левофлоксацин е прилаган върху плъхове съответно в дневни дози от 50, 200, 800 mg/kg и 20, 80, 320 mg/kg, върху маймуни съответно в дози от 10, 30, 100 mg/kg и 10, 25, 62.5 mg/kg.

Плъховете реагират на лечението с минимални отклонения. Дневни дози от 200 mg/kg и по-високи, водят до понижена консумация на храна и леки промени в хематологичните и биохимични показатели. След първия и шестия месец NOELs са съответно 200 и 20 mg/kg/ден.

При маймуни след перорален прием на 100 mg/kg/ден токсичността е минимална и се изразява в понижаване на телесното тегло, саливация, диария и понижено рН на урината при някои животни. Не се наблюдава токсичност при 6-месечно приложение. Установените NOELs след 1 и 6 месеца са съответно 30 и 62.5 mg/kg/ден.

След 6-месечното проучване NOELs са 20 и 62.5 mg/kg/ден, съответно при плъхове и маймуни.

### Репродуктивна токсичност

Левофлоксацин не предизвиква нарушения във фертилитета и репродукцията при плъхове и маймуни, приложен перорално в дози до 360 mg/kg/ден или интравенозно в дози до 100 mg/kg/ден.



Няма тератогенно действие при плъхове след прилагане на перорални дневни дози до 810 mg/kg или интравенозни дози до 160 mg/kg/ден. Няма тератогенно действие при зайци при перорални дози до 50 mg/kg/ден или интравенозни дози до 25 mg/kg/ден.

Единственият ефект върху плода е забавено съзряване вследствие токсичност при майката.

#### Генотоксичност

Левофлоксацин не предизвиква генни мутации при бактериални клетки или клетки на бозайници. Върху клетки на китайски хамстер приложен в дози от 100 µg/ml и по-високи предизвиква хромозомни аберации *in vitro* при отсъствие на метаболитна активация. *In vivo* изследвания (микронуклеус тест, сестрински хроматиден обмен, извънреден ДНК синтез, доминантни летални тестове) не показват генотоксичен потенциал.

#### Фототоксична активност

Изпитвания върху мишки след перорално и интравенозно приложение показват, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при прилагане на много високи дози. При изследване за фотомутагенност левофлоксацин не показва генотоксичен потенциал. При проучване за фотоканцерогенност се наблюдава редуциране на туморното развитие.

#### Канцерогенна активност

Няма данни за канцерогенен потенциал при плъхове при проучване, проведено в продължение на 2-години с перорално приложение на дози от 0, 10, 30 и 100 mg/kg/ден.

#### Токсичност върху ставите

Данните при плъхове и кучета показват, че левофлоксацин подобно на други флуорохинолони уврежда хрущялната тъкан. Увреждането е по-значително при полово незрели животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Таблетно ядро:

Натриев стеарилфумарат

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Коповидон

Целулоза, микрокристална, силиконизирана (2% целулоза, микрокристална и 98% силициев диоксид, колоиден)

#### Таблетно покритие:

Опадрай II Розов (лактоза монохидрат, хипромелоза 15 cP, титанов диоксид, триацетин, железен оксид червен (E172)), железен оксид жълт (E172)).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални условия на съхранение

### **6.5.1 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране**



Първична опаковка: Блистер PVC/Al фолио  
Големина на опаковката: 5, 7, 10, 20 филмирани таблетки в кутия.  
Първична опаковка: банка /HDPE/ с капачка /LDPE/  
Големина на опаковката по 10, 50, 100 филмирани таблетки

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

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður  
Исландия

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

Рег. № 20100247 – Левокса 250 mg филмирани таблетки  
Рег. № 20100248 – Левокса 500 mg филмирани таблетки

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

Дата на първо разрешаване: 19.04.2010 г.

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

Август, 2011 г.

