

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170163
Разрешение №	B6/HA/MB-52876
Одобрение №	07.01.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Адифлокс 500 mg филмирани таблетки
Adiflox 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg левофлоксацин (levofloxacin), като левофлоксацин хемихидрат (levofloxacin hemihydrate).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с оранжев цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Левофлоксацин е антибактериално лекарство от групата на флуорохинолоните, с широк спектър на действие.

Предназначен е за лечение на следните инфекции при възрастни (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Остър бактериален риносинусит

- Остър синусит
- Остър бактериален синусит

- Остра екзацербация на хроничен бронхит и хронична обструктивна белодробна болест

- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит

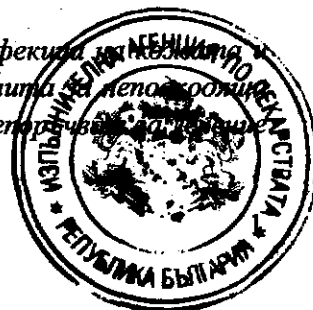
При остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит Адифлокс трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.

- Остри екзацербации на хроничен бронхит
- Обостряне на хронична обструктивна белодробна болест

- Пневмония, придобита в обществото

- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани / Усложнени инфекции на кожата и кожните структури

При усложнени инфекции на кожата и меките тъкани / Усложнени инфекции на кожата и кожните структури Адифлокс трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.



- Остър пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4)

- Хроничен бактериален простатит

- Неусложнен цистит

- Обикновен неусложнен остър цистит
- Остър цистит при жени
- Обикновен неусложнен остър цистит при възрастните жени в пременопауза
- Рецидивиращ цистит при жени
- Остра неусложнена инфекция на долния уринарен тракт (обикновен цистит)

- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. т. 4.4)

Адифлокс може да се използва за завършване на лечението при пациенти, показали подобрене при първоначално прилаган интравенозен левофлоксацин.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Филмираните таблетки Адифлокс се прилагат веднъж или два пъти дневно, според типа и тежестта на инфекцията и чувствителността на причинителя към левофлоксацин.

Ако лечението с левофлоксацин е започнато с парентерално приложение (за пациенти, за които пероралното приемане е неподходящо), е възможно да се премине на перорален прием, в зависимост от състоянието на пациента. Перорално и парентерално могат да се прилагат еднакви дози, предвид биоеквивалентността на левофлоксацин (вж. т. 5.2).

Продължителност на лечението

Продължителността на терапията се определя, от хода на заболяването. Както при всяка антибиотична терапия, прилагането на левофлоксацин продължава минимум от 48 до 72 часа, след установяване унищожаването на бактериалната инфекция или пациентът стане афебрилен.

Дозировка

За Адифлокс, могат да се препоръчат следните дозировки:

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

Показание	Дневен режим на дозиране (в зависимост от тежестта на заболяването)	Продължителност на лечението
Остър бактериален синусит	500 mg веднъж дневно	10 – 14 дни
Бактериално обостряне на хроничен бронхит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Придобита извънболнична пневмония	500 mg веднъж или 2 пъти дневно	7 – 14 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища	500 mg веднъж дневно	7 – 14 дни
Пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни



Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg веднъж или 2 пъти дневно	7 – 14 дни
Инхалационен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

Специални популации

Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция (креатинов клирънс ≤ 50 ml/min)

	Режим на дозиране		
	250 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа	500 mg на 12 часа
Креатинов клирънс	Първа доза 250 mg	Първа доза 500 mg	Първа доза 500 mg
50 – 20 ml/min	След това: 125 mg/ 24 часа	След това: 250 mg/ 24 часа	След това: 250 mg/ 12 часа
19 – 10 ml/min	След това: 125 mg/ 48 часа	След това: 125 mg/ 24 часа	След това: 125 mg/ 12 часа
< 10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) ¹	След това: 125 mg/ 48 часа	След това: 125 mg/ 24 часа	След това: 125 mg/ 24 часа

¹ Не са необходими допълнителни дози, след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (НАПД).

Дозировка при пациенти, с нарушена чернодробна функция

Не е необходима корекция на дозата при такива пациенти. Левофлоксацин се метаболизира в незначителна степен от черния дроб, основно се екскретира от бъбреците.

Дозировка при пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата, освен ако няма налични данни за нарушена бъбречна функция (вж т. 4.4, параграфи Тендинит и руптури на сухожилията и Удължаване на QT интервала).

Педиатрична популация

Приложението на Адифлокс е противопоказно при деца и юноши, в периода на растеж (под 18 години) (вж. т. 4.3).

Начин на приложение

Филмираните таблетки Адифлокс се поглъщат цели, без да се раздробяват, с достатъчно количество течност. Могат да бъдат приемани по време на хранене или между отделни хранения. Адифлокс се приема поне два часа преди или след приемане на железни соли, алуминий- или магнезий-съдържащи антиациди, диданозин или сукралфат, поради възможността за понижаване на абсорбцията (вж т. 4.5).

4.3. Противопоказания

Адифлокс не трябва да се използва в следните случаи:

- при пациенти със свръхчувствителност към левофлоксацин, към други хиноксолонови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- при пациенти с епилепсия;
- при пациенти с анамнеза за увреждане на сухожилията, свързани с хиноксолонови флуорохинолони;
- при деца и юноши в период на растеж (под 18 години);



- по време на бременност и в периода на кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на Левофлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флуорохинолони (вж. точка 4.8). Лечението на тези пациенти с Левофлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. също точка 4.3).

При тежки случаи на вътреболнични инфекции, дължащи се на *P. aeruginosa*, може да се окаже, че е наложителна комбинирана терапия.

Метицилин – резистентен Staphylococcus aureus (MRSA)

Терапията с Левофлоксацин, може да не е ефективна при инфекции, причинени от MRSA (вж. т. 5.1), тъй като е вероятно MRSA да имат ко-резистентност към флуорохинолони, в това число и левофлоксацин. Поради това левофлоксацин не се препоръчва за терапия при известни или подозирани инфекции с MRSA, освен ако лабораторно не е доказана чувствителността на микроорганизмите към левофлоксацин и когато обичайно прилаганите антибактериални препарати се преценяват като неподходящи.

Левофлоксацин може да се използва за терапия на остър бактериален синусит и обострен хроничен бронхит, когато инфекциите са правилно диагностицирани.

E. coli е патоген, най-често свързан с инфекции на уринарния тракт има варираща в рамките на Европейския съюз резистентност към флуорохинолони. Предписващите лекари трябва да вземат предвид локално преобладаващата резистентност на патогена към флуорохинолони.

Инхалационен антракс: Прилагането на левофлоксацин за тези случаи при хора се базира на данни от ин-витро чувствителност на *Bacillus anthracis* и на експериментални данни при животни, заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се реферират към националните или международни консенсусни документи за лечението на антракс.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи дневни дози по 1000 mg левофлоксацин, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Левофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По-голяма причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.



При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с Левофлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

Заболявания, свързани с Clostridium difficile

Тежка, персистираща и/или кървава диария, по време на или след терапия с левофлоксацин, може да бъде симптом за заболяване асоциирано с *Clostridium difficile* (CDAD), чиято най-тежка форма е псевдомембранозен колит. При подозрение за псевдомембранозен колит, приемът на левофлоксацин, трябва да бъде незабавно преустановен и на пациентът трябва да се назначи незабавна поддържаща и специфична терапия (напр. перорален метронидазол или ванкомицин). В тази клинична ситуация е противопоказно приложението на продукти, блокиращи перисталтиката.

Пациенти с предразположение към гърчове

Адифлокс е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. т. 4.3) и както останалите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към припадъци, пациенти с преходни лезии на централната нервна система или такива със съпътстващо лечение с фенбуфен и подобни нестероидни противовъзпалителни средства или с медикаменти понижавщи гърчовия праг на главния мозък, като напр. теофилин (вж. т. 4.5). В случай на конвулсивни припадъци (вж. т. 4.8), лечението с левофлоксацин, трябва да се преустанови.

Пациенти с дефицит на глюкозо – 6 – фосфат дехидрогеназа

Възможно е пациенти с латентен или изявен дефект в глюкозо–6–фосфат дехидрогеназната активност, да бъдат предразположени към хемолитични реакции при лечение с хинолонови антибактериални средства, поради това при такива пациенти, левофлоксацин следва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Тъй като левофлоксацин се екскретира основно през бъбреците, при пациенти с нарушена бъбречна функция, дозата на Адифлокс, трябва да се коригира (вж. т. 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (ангиоедем до анафилактичен шок), понякога след приемане на първоначалната доза (вж. т. 4.8). Пациентите трябва да преустановят лечението незабавно и да се свържат с лекуващия лекар или лекар от спешна помощ, който ще предприеме адекватни интензивни мерки.

Тежки булозни реакции

При приложение на левофлоксацин са съобщавани случаи на тежки булозни кожни реакции (вж. т. 4.2) като например синдром на Stevens Johnson или тежка епидермална некролиза. Пациентите трябва да бъдат съветвани в случай на кожна и/или лигавична реакция незабавно да се обърнат към лекаря си, преди да продължат лечението.

Дисгликемия

Както и при всички хинолони се съобщава за нарушения на кръвната захар, както хипогликемия, така и хипергликемия, обикновено при пациенти с диабет, получаващи съпътстваща терапия с перорален хипогликемичен агент (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар (вж. т. 4.8).

Предпазване от фотосенсибилизация

При лечение с левофлоксацин, фотосенсибилизацията е много рядко срещана, но се съобщавани (вж. т. 4.8). Препоръчва се пациентите да не се излагат без необходимост, на пряка слънчева



светлина или на изкуствено УВ лъчение (напр. кварцова лампа, солариум) по време на терапията и 48 часа след прекратяването и, за да се предпазят от фоточувствителност.

Пациенти лекувани с витамин К антагонисти

При пациенти, лекувани с левофлоксацин и едновременно приемане на витамин К антагонисти (напр. варфарин), е възможно увеличаване на показателите на кръвосъсирване (коагулационните тестове – PT/INR) и/или кръвене. Поради това е необходимо системно проследяване на тези показатели (вж. т. 4.5).

Психотични реакции

При пациенти приемащи хинолони, включително левофлоксацин, има данни за психотични реакции. В много редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение, понякога дори след единична доза левофлоксацин (вж. т. 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, приемът на левофлоксацин трябва да се преустанови незабавно и се предприемат съответните мерки от лекуващия лекар. При психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психотично заболяване, Адифлокс, следва да се прилага с повишено внимание.

Удължаване на QT-интервала

Приемът на флуорохинолони, включително левофлоксацин, е с повишено внимание при пациенти с анамнеза за рискови фактори, за удължаване на QT интервала, например:

- вроден синдром на удължен QT – интервал;
- съпътстващо лечение с лекарства, които е известно, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици);
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалемия, хипомагнезиемия);
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия)

Пациентите в старческа възраст и жените могат да бъдат по-чувствителни, спрямо лекарства, които удължават QT интервала. Ето защо при прилагането на флуорохинолони, включително левофлоксацин при тези популации е необходимо повишено внимание (вж. т. 4.2 и т. 4.5, т. 4.8 и т. 4.9).

Периферна невропатия

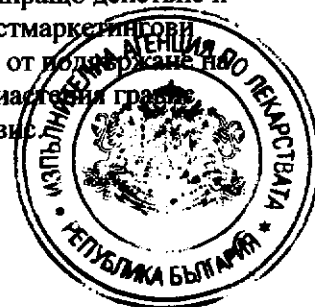
Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. Пациентите, които приемат Левофлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението, ако се появят симптоми на невропатия, като болка, усещане за парене, мравучкане, изтръпване или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо заболяване. (вж. точка 4.8).

Хепатобилиарни нарушения

Съобщава се за случаи на чернодробна некроза до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания, напр. сепсис (вж. т. 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да спрат лечението и да се свържат със своя лекар, ако развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, сърбеж или тежест в корема.

Обостряне на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин имат нервно-мускулно блокиращо действие и могат да обострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Постмаркетингови сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи смърт и необходимост от поддръжане на дишането са съобщавани при флуорохинолони, използвани при пациенти с миастения гравис. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с анамнеза за миастения гравис.



Зрителни нарушения

Ако зрението бъде увредено или възникнат някакви ефекти върху очите, трябва незабавно да се проведе консултация с очен лекар (вж. т.4.7 и т. 4.8).

Суперинфекция

Приложението на левофлоксацин, особено продължително, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителните микроорганизми. Ако по време на лечението настъпи суперинфекция е необходимо да се предприемат подходящи мерки.

Аневризма и дисекация на аортата

Аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след употреба на флуорохинолони. Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Следователно флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след обмисляне на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително

- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително

- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

При внезапна болка в корема, гръдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

Промени в лабораторните изследвания

Пациенти, приемащи левофлоксацин, могат да дадат фалшиво положителни резултати за определяне на опии в урината. Може да се наложи потвърждаване на положителните скринингови опийни тестове, с по-специфичен метод.

Левофлоксацин може да потисне растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и поради това може да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологична диагноза на туберкулоза.



4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху Адифлокс

Железни соли, цинкови соли, антиацидни средства съдържащи магнезий и алуминий, диданозин
Едновременното приемане на Адифлокс с железни соли, магнезий- или алуминий- съдържащи антиациди, диданозин (само форми на диданозин с магнезий- или алуминий- съдържащи буферирани средства) значително понижава неговата абсорбция. Препоръчва се лекарствените продукти, съдържащи двувалентни или тривалентни катйони, като железни соли, цинкови соли, магнезий- или алуминий- съдържащи антиациди, диданозин, да не се приемат по-рано от 2 часа преди или след приложение на Адифлокс (вж. т.4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху пероралната абсорбция на левофлоксацин.

Сукралфат

Едновременното приложение на филмирани таблетки Адифлокс със сукралфат, значително намалява бионаличността на левофлоксацин. В случай, че пациентът се нуждае от паралелно лечение със сукралфат и Адифлокс, най-добре е сукралфат, да се прилага 2 часа, след прием на таблетките Адифлокс. (вж. т.4.2)

Теофилин, фенбуфен и подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства

В клиничните проучвания, не се установяват фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Възможно е обаче, да се развие изразено снижаване на гърчовия праг на главния мозък при комбинирано прилагане на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни средства или други препарати понижаващи прага на припадъци. Концентрацията на левофлоксацин в присъствие на фенбуфен е около 13 % по-висока, отколкото при самостоятелното му приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин оказват статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацина се намалява от циметидин (24 %) и пробенецид (34 %). Това се дължи на свойството на тези две лекарства, да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. При изследваните в проучването дози обаче, статистически значими разлики в кинетиката е малко вероятно да бъдат от клинично значение. С повишено внимание, следва да се осъществи едновременното приложение на левофлоксацин с лекарства, повлияващи бъбречната тубулна секреция (като пробенецид и циметидин), особено при пациенти с бъбречно увреждане.

Друга съществена информация

Клинични фармакологични проучвания показват, че фармакокинетиката на левофлоксацин, не се повлиява до клинично значима степен, когато левофлоксацин се прилага заедно със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефекти на Левофлоксацин върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

Полуживотът на циклоспорин се увеличава с 33 % при неговото едновременно приложение с левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Повишени стойности на показателите на коагулация (PT/INR) и/или кървене, което може да е тежко изразено, се съобщават при пациенти, подложени на лечение с левофлоксацин, в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин). Поради това, показателите на коагулация, трябва да се проследяват системно, при пациенти, провеждащи лечение с антагонисти на витамин К (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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



При пациенти приемащи лекарства, които удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), левофлоксацин, както и другите флуорохинолони, трябва да се прилага с повишено внимание.

Друга съществена информация

В проучване за фармакокинетични взаимодействия, левофлоксацин не засяга фармакокинетиката на теофилин (тестов субстрат за CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е CYP1A2 инхибитор.

Други форми на взаимодействие

Храна

Не се отбелязват клинично значими взаимодействия с храна. Поради тази причина, филмирани таблетки Адифлокс, могат да се прилагат независимо от приема на храна.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Продуктът е противопоказан по време на бременност.

Репродуктивните проучвания при животни, не показват директни или индиректни увреждащи ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3). Поради липса на данни при хора обаче, както и поради факта, че проучванията върху животни показват риск от увреждане на носещите тежестта хрущали на растящия организъм от страна на флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (вж. т. 4.3 и 5.3).

Кърмене

Продуктът е противопоказан при кърмещи жени. Няма достатъчно информация за екскреция на левофлоксацин в кърмата, въпреки, че останалите флуорхинолони се екскретират в кърмата.

Поради липса на данни при хора, както и поради факта, че проучванията върху животни показват риск от увреждане на носещите тежестта хрущали на растящия организъм от страна на флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при кърмещи жени (вж. т. 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Левофлоксацин не уврежда фертилитета или репродуктивните способности при плъхове.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични изследвания сред повече от 8300 пациенти и на обширен постмаркетингов опит.

Честотите на нежеланите реакции са дефинирани, като:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$);

редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$); много редки ($\leq 1/10\ 000$); с неизвестна честота (не може да се прецени по наличната информация).

В рамките на всяка честотна група, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Сърдечни нарушения**

Редки: Тахикардия. Палпитации.

С неизвестна честота: тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест.

Вентрикуларна аритмия и torsades de pointes (съобщава се предимно при пациенти с риск от удължаване на QT интервала). Удължен QT интервал на електрокардиограмата (вж. т. 4.4 и 4.9)

Нарушения на кръвта и лимфната системи

Нечести: Левкопения. Еозинофилия.

Редки: Тромбоцитопения. Неутропения.

С неизвестна честота: Агранулоцитоза. Панцитопения. Хемолитична анемия.

Нарушения на нервната система*

Чести: Главоболие. Замаяност.

Нечести: Сънливост. Тремор. Дисгеузия.

Редки: Конвулсия (вж. т. 4.3 и 4.4). Парестезия.

С неизвестна честота: Периферна сензорна невропатия (вж. т. 4.4). Периферна сензорна моторна невропатия (вж. т. 4.4). Паросмия, включително аносмия. Дискинезия. Екстрапирамидни нарушения. Агеузия. Синкоп.

Нарушения на очите*

Редки: Зрителни смущения, като замъглено зрение (вж. т. 4.4).

С неизвестна честота: Преходна загуба на зрение (вж. т. 4.4).

Нарушения на ухото и лабиринта*

Нечести: Световъртеж.

Редки: Тинитус.

С неизвестна честота: Загуба на слуха. Нарушен слух.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: Диспнея.

С неизвестна честота: Бронхоспазъм. Алергичен пневмонит.

Стомачно - чревни нарушения

Чести: Диария. Повръщане. Гадене.

Нечести: Абдоминална болка. Диспепсия. Флатуленция. Констипация.

С неизвестна честота: Хеморагична диария, която в много редки случаи може да е показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вж. т. 4.4). Панкреатит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Повишен креатинин в кръвта.

Редки: Остра бъбречна недостатъчност (дължаща се например на интерстициален нефрит).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан¹

Нечести: Обрив. Сърбеж. Уртикария. Хиперхидроза.

С неизвестна честота: Токсична епидермална некролиза. Синдром на Stevens-Johnson. Еритема мултиформе. Реакции на фоточувствителност. Лейкоцитокластен васкулит. Стomatит.

¹Кожно - лигавични реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

Нарушения на мускулно – скелетната система и съединителната тъкан*

Нечести: Артралгия. Миалгия.

Редки: Нарушения на сухожилията (вж. т. 4.3 и 4.4), включително тендинит (Мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастиения гравис)

С неизвестна честота: Рабдомиолиза. Руптура на сухожилие (напр. на Ахилесово сухожилие) (вж. т. 4.4). Руптура на лигамент. Мускулна руптура. Артрит.



Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия.

Много редки: Хипогликемия, особено при диабетици (вж. раздел 4.4).

С неизвестна честота: Хипергликемия. Хипогликемична кома (вж. раздел 4.4).

Инфекции и инфестации

Нечести: Гъбични инфекции, включително инфекции с кандида. Патогенна резистентност.

Съдови нарушения**

Чести: Само за интравенозна форма Флебит.

Редки: Хипотония.

Нарушения на имунната система

Редки: Ангиоедем. Свръхчувствителност (вж. раздел 4.4)

С неизвестна честота: Анафилактичен шок². Анафилактоиден шок² (вж. раздел 4.4).

²Анафилактичен и анафилактоиден шок могат да възникнат още след първата доза.

Хепато – билиарни нарушения

Чести: Повишени чернодробни ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT).

Нечести: Повишени нива на билирубин в кръвта.

С неизвестна честота: Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (вж. раздел 4.4). Хепатит.

Психични нарушения*

Чести: Безсъние.

Нечести: Тревожност. Състояние на обърканост. Нервност.

Редки: Психотични реакции (например с халюцинации, параноя). Депресия. Възбуда. Ярки сънища. Кошмари.

С неизвестна честота: Психотични реакции със самозастрашаващо поведение, включително суицидна идеация и или опит за самоубийство (вж. раздел 4.4).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Чести: Само за интравенозна форма Реакции на мястото на инфузия (болка, зачервяване)

Нечести: Астения.

Редки: Пирексия.

С неизвестна честота: Болка (включително болка в гръдния кош, гърба и крайниците).

*Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системно-органи класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии, депресия, умора, нарушение на паметта, нарушения на съня и увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

** При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

Други нежелани реакции, свързани с приложението на флуорохинолони включват:

- пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: + 359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Съгласно токсикологичните изследвания върху животни или клинично – фармакологичните изследвания, извършени с дози над терапевтичните, най-важните признаци, които могат да се очакват след остро предозиране на Адифлокс, са симптоми свързани с централната нервна система – обърканост, световъртеж, увреждане на съзнанието, конвулсии, гърчове, удължаване на QT интервала, както и стомашно – чревни реакции като гадене или ерозии на лигавицата.

В случай на предозиране, е необходимо да се приложи подходящо симптоматично лечение. Трябва да се мониторира ЕКГ, поради вероятност от удължаване на QT интервала. Антиацидните средства могат да се използват за защита на стомашната лигавица. Хемодиализата, включително перитонеалната диализа и НАПД, не са ефективни за извеждане на левофлоксацин от организма.

Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални средства, флуорохинолони
АТС код: J01MA12

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

Механизъм на действие

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

Връзка Фармакокинетика/ Фармакодинамика

Степента на бактерицидна активност на левофлоксацина зависи от съотношението между максимална серумна концентрация (C_{max}) или площта под кривата (AUC), и минималната инхибираща концентрация (MIC).

Механизъм на резистентност

Главният механизъм на резистентност се дължи на поетапен процес на мутации в таргетните локации и на двете топоизомеразии тип II, ДНК гираза и топоизомерата IV. Други механизми на резистентност като бариери на пропускливостта (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми за ефлукс също могат да повлияят на чувствителността спрямо левофлоксацин.

In vitro се наблюдава, кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони.

Поради механизма на действие, обикновено липсва кръстосана резистентност между левофлоксацин и другите класове антибактериални агенти.



Гранични стойности

Препоръчаните от EUCAST гранични стойности на MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от средно чувствителните организми и средно чувствителните от резистентните микроорганизми, са представени по-долу в таблицата за тестване на MIC (mg/l):

Клинични MIC гранични стойности на EUCAST за левофлоксацин (версия 2.0, 2012-01-01)

ПАТОГЕН	ЧУВСТВИТЕЛЕН	РЕЗИСТЕНТЕН
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Видово несвързани гранични стойности ⁴	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

¹ Граничните стойности за левофлоксацин са свързани с терапия във високи дози.

² Ниско ниво резистентност спрямо флуорохинолони (ципрофлоксацин MIC на 0,12-0,5 mg/l) може да се появи, но няма доказателства, че тази резистентност е от клинично значение при инфекции на дихателните пътища с *H. influenzae*.

³ Щамове с MIC стойности над граничната стойност са много редки или все още не са докладвани. Тестове за идентификация и антимикробна чувствителност на всеки подобен изолат трябва да се повторят и ако резултатът бъде потвърден, изолатът се изпраща в референтна лаборатория. До доказване на клиничния отговор на потвърдени изолати с MIC стойности над последните резистентни гранични стойности (в курсив) те трябва да се отчитат като резистентни.

⁴ Граници на чувствителност се прилагат към перорална доза от 500 mg x 1 до 500 mg x 2 и интравенозна доза от 500 mg x 1 до 500 mg x 2.

Антибактериален спектър

Честотата на резистентността варира, в зависимост от географската област и във времето, за определени щамове. По тази причина е препоръчително да има информация за локалната резистентност, особено при случаите на лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо, се търси експертно становище, когато местният профил на резистентност е такъв, че се поставя под въпрос приложимостта на лекарството при поне някои от видовете инфекции.

Обичайно чувствителни видове

Аеробни грам – положителни бактерии

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus methicillin-susceptible

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, group C and G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аеробни грам – отрицателни бактерии

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca



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, при които придобитата резистентност, може да се окаже проблем

Аеробни грам – положителни бактерии

*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus - метицилин резистентени*
Staphylococcus spp – коагулаза-негативен

Аеробни грам – отрицателни бактерии

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Анаеробни бактерии
Bacteroides fragilis

Наследствено резистентни щамове

Аеробни грам – положителни бактерии
Enterococcus faecium

*Много е вероятно метицилин - резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA) да имат корезистентност към флуорхинолони, включително левофлоксацин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение, левофлоксацин се резорбира бързо и почти напълно, като дава максимална серумна концентрация в рамките на 1-2 часа. Абсолютната биодостъпност е приблизително 99 - 100 %.

Приемът на храна оказва незначително влияние, върху резорбцията на левофлоксацин.



Условия на стационарно състояние (Steady state conditions) се достигат до 48 часа след схема на прилагане 500 mg веднъж или два пъти дневно.

Разпределение

Приблизително 30 – 40 % от левофлоксацина се свързва със серумните протеини.

Средният обем на разпределение е приблизително 100 l след еднократна и многократни дози от 500 mg и показва широко разпределение в телесните тъкани.

Многократно прилагане на 500 mg левофлоксацин веднъж дневно, показва незначителна акумулация. При прилагане на дози 500 mg левофлоксацин два пъти дневно, се установява ограничено, но предвидимо кумулиране. Равновесие се достига в рамките на 3 дни.

Проникване в тъканите и телесните течности

Левофлоксацин прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност (ЕПТ), алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, в кожата (течността на кожни мехури), простатната тъкан и урината.

Проникването в цереброспиналната течност е незначително.

Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен. Негови метаболити са дезметил левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид, те представляват < 5 % от дозата, която се екскретира в урината. Левофлоксацин е стабилен стереохимично, 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 е основно през бъбреците (повече от 85 % от приложената доза).

Средният привиден общ телесен клирънс на левофлоксацин след еднократна доза от 500 mg е $175 \pm 29,2$ ml/min.

Фармакокинетиката на левофлоксацин, след интравенозно и перорално прилагане, не се различава съществено, следователно – пероралните и интравенозните пътища на въвеждане са взаимно заменяеми.

Линейност

Фармакокинетиката на левофлоксацин, в дози от 50 mg до 1000 mg е линейна.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се повлиява при пациенти с бъбречно увреждане. С понижаване на бъбречната функция, бъбречната елиминация и клирънс се понижават, а елиминационния полуживот се удължава, както е описано по-долу в таблицата:

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност след единична перорална доза от 500 mg

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

Кинетиката на левофлоксацин при млади и пациенти в старческа възраст, не се различава значително, с изключение на разликите, свързани с креатининовия клирънс.

Разлики между половете

Отделни анализи при мъже и жени показват малки, до незначителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин. Не е известно, тези полови различия, да са от клинично значение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност на единична доза и при многократно прилагане, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Остра токсичност

Стойностите на средната летална доза (LD_{50}), получена за мишки и плъхове, след перорално приложение на левофлоксацин е в диапазона 1500 – 2000 mg/kg.

Пероралният прием на 500 mg/kg при маймуни, не предизвиква други ефекти, освен повръщане.

Хронична токсичност

При плъхове (в дози от 20, 60, 180 mg/kg/дневно) и маймуни (10, 25, 63 mg/kg/дневно) са били проведени едномесечни изпитвания с интравенозно приложение на левофлоксацин, както и тримесечно изпитване при плъхове в дози 10, 30, 90 mg/kg/дневно. Нивата "Без отчетени нежелани реакции" при изпитванията с плъхове са били съответно 20 и 30 mg/kg/дневно в едномесечното и тримесечното изпитване. И при двете изпитвания е било установено наличието на отлагане на кристали в урината при дози над 20 mg/kg/дневно. Високи дози (180 mg/kg/дневно в продължение на 1 месец или 30 mg/kg/дневно и повече за 3 месеца) леко намаляват консумацията на храна и напълняването. Изследването на кръвните показатели е показало намален брой еритроцити и повишени левкоцити и ретикулоцити в края на първия месец, но не и при 3-месечното изпитване. Било е установено, че нивата без отчетени нежелани реакции при маймуни са 63,3 mg/kg/дневно само с лекостепенна загуба на апетит за храна и вода в тази доза.

Репродуктивна токсичност

Левофлоксацин не предизвиква увреждане на репродуктивните възможности или фертилитета, при плъхове и не е тератогенен при плъхове и при зайци.

Левофлоксацин, не оказва влияние върху фертилитета, единственият му ефект върху плода е – забавено съзряване, следствие токсичност при майката.

Генотоксичност

Левофлоксацин не предизвиква генни мутации при бактериални клетки или клетки на бозайници, но предизвиква хромозомни аберации *in vitro*, върху белодробни клетки на китайски хамстер. Тези ефекти може да се дължат на инхибирането на топоизомераза II. *In vivo* тестове (макронуклеарен, хроматично обменен, извънреден ДНК синтез, доминантни летални изследвания), не показват никакъв генотоксичен потенциал.

Фототоксичност

Изпитвания при мишки, след перорално и интравенозно прилагане, показват че левофлоксацин проявява фототоксичност, само след прием на много високи дози. При изследване за фотомутагенност, левофлоксацин не е проявил никакъв генотоксичен потенциал. При изследване за фотоканцерогенност, левофлоксацин е понижил туморното развитие.



Карциногенност

В двугодишно проучване при плъхове, при прием на левофлоксацин с храната (0, 10, 30 и 100 mg/kg/ден), няма данни за карциногенен потенциал.

Токсичност върху ставите

Подобно на други флуорохинолони и при левофлоксацин се наблюдават ефекти върху хрущялите (отлепване и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези прояви са по-ясно изразени при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

кросповидон
хипромелоза
силифицирана микрокристална целулоза
силициев диоксид, колоиден безводен
микрокристална целулоза
натриев стеарил фумарат

Филмово покритие:

талк
титанов диоксид (E 171)
макрогол
поливинилалкохол
сънсет жълто (E 110)
тартазин (E 102)
соев лецитин

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25° C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

PVDC/Al блистери, съдържащи 7 филмирани таблетки. Един или два блистера, с листовка за пациента, в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АДИФАРМ ЕАД
Бул. Симеоновско шосе 130
1700 София, България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20140163

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

Дата на първо разрешаване: 21.05.2014

Дата на последно подновяване: 24.10.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2020

