

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140026
Разрешение №	BG/1117116-57683
Одобрение №	26-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неофлоксацин 500 mg филмирани таблетки
Neofloxacin 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) като активно вещество, еквивалентен на 512,46 mg левофлоксацин хемихидрат (*levofloxacin hemihydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Неофлоксацин 500 mg:

Розови, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надпис "1" и "4" от двете страни на делителната черта от едната страна на таблетката и надпис "T" от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Неофлоксацин е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вижте точки 4.4 и 5.1):

- Остър бактериален синусит;
- Остри екзацербации на хроничен бронхит;
- Пневмония, придобита в обществото;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;

За споменатите по-горе инфекции, Неофлоксацин трябва да се използва само когато се смята за неуместно използването на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първоначалното лечение на тези инфекции.

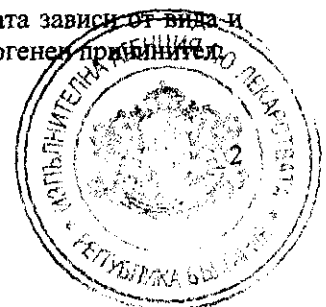
- Пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочната система (вижте точка 4.4);
- Хроничен бактериален простатит;
- Неусложнен цистит (вижте точка 4.4);
- Инхалиране на антракс: постекспозиционна профилактика и лечение (вижте точка 4.4).

Неофлоксацин може да се използва и за завършване на курс на лечение при пациенти, които са показали подобрение по време на първоначалното лечение с интравенозно приложение на левофлоксацин.

Трябва да се вземе предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Неофлоксацин се прилага веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия патогенен микроорганизъм.



Продължителност на лечението

Продължителността на терапията варира в съответствие с хода на заболяването (вижте таблицата по-долу). Както при всяка антибиотична терапия, приложението на Неофлоксацин трябва да продължи най-малко 48 до 72 часа след като пациентът стане афебрилен или се получат доказателства за бактериална ерадикация.

За Неофлоксацин могат да се дадат следните препоръки за дозиране:

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

Показание	Дневен режим на дозиране (в зависимост от тежестта)	Продължителност на лечение (в зависимост от тежестта)
Остръ бактериален синусит	500 mg веднъж дневно	10 - 14 дни
Остри бактериални екзацербации на хроничен бронхит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Пневмония, придобита в обществото	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 - 14 дни
Пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Усложнени инфекции на пикочната система	500 mg веднъж дневно ¹	7 - 14 дни
Неусложнен цистит	250 mg веднъж дневно	3 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 - 14 дни
Инхалиране на антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

Специални популации

Увредена бъбречна функция (креатинов клирънс ≤ 50 ml/min)

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

¹ Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Нарушена чернодробна функция

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



Старческа популация

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата, различно от налаганото от бъбречната функция (вижте точка 4.4 „Тендинит и скъсване на сухожилие“ и „Удължаване на QT-интервала“).

Педиатрична популация

Левифлоксацин е противопоказан при деца и юноши в периода на растеж (вижте точка 4.3).

Начин на приложение

Таблетките Неофлоксацин трябва да се поглъщат цели и с достатъчно количество течност. Те могат да бъдат разделени на мястото на делителната черта с цел адаптиране на дозата. Таблетките могат да се приемат по време на хранене или между храненията. Таблетките Неофлоксацин трябва да се приемат поне два часа преди или след приложението на желязни соли, цинкови соли, антиациди, съдържащи алуминий или магнезий или диданозин (само форми на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий) и сукралфат, тъй като може да настъпи понижаване на абсорбцията (вижте точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Неофлоксацин не трябва да се използва:

- при пациенти свръхчувствителни към левофлоксацин или други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.;
- при пациенти с епилепсия;
- при пациенти с история за увреждания на сухожилията, свързани с приложение на флуорохинолони;
- при деца или юноши в период на растеж;
- по време на бременност
- при кърмещи жени.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Метицилин-резистентните щамове на *S. Aureus* е много вероятно да притежават ко-резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Ето защо, левофлоксацин не се препоръчва за лечение на известни или подозирани MRSA инфекции, освен ако лабораторните резултати са потвърдили чувствителността на организма към левофлоксацин (и често препоръчваните антибактериални агенти за лечение на MRSA инфекции се считат за неподходящи).

Левифлоксацин може да се използва при лечение на остър бактериален синусит и остра екзацербация на хроничен бронхит, когато тези инфекции са били адекватно диагностицирани.

Резистентността към флуорохинолони на *E.coli*, най-често срещания патоген при инфекции на пикочните пътища, варира в рамките на Европейския съюз. На лекарите, предписващи това лекарство, се препоръчва да вземат предвид местната честота на резистентност на *E. coli* към флуорохинолони.

Инхалиране на антракс: употребата при хора се основава на *in vitro* данните за чувствителност на *Bacillus anthracis*, както и на експерименталните данни върху животни заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се съобразят с националните и/или международни консенсусни документи по отношение на лечението на антракс.



Тендинит и скъсване на сухожилие

В редки случаи може да настъпи тендинит. Той най-често включва ахилесовото сухожилие и може да доведе до скъсване на сухожилието. Тендинит и скъсване на сухожилие, понякога двустранно, може да настъпи в рамките на 48 часа след започване на лечението с левофлоксацин и да се съобщава за това до няколко месеца след спиране на лечението. Рискът от тендинит и скъсване на сухожилие се повишава при пациенти над 60 годишна възраст, при пациенти, получаващи дневни дози от 1 000 mg и при пациенти, употребяващи кортикостероиди. Дневната доза трябва да се коригира на базата на креатининовия клирънс при пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.2). Поради това при тези пациенти е необходимо стриктно проследяване при предписване на Неофлоксацин. Всички пациенти трябва да се консултират със своя лекар, ако имат симптоми на тендинит. В случай, че се предполага наличие на тендинит, лечението с Неофлоксацин трябва незабавно да бъде спряно и да се започне подходящо лечение (напр. имобилизация) на засегнатото сухожилие (вижте точки 4.3 и 4.8).

Clostridium difficile-свързано заболяване

Диария, особено ако е тежка, персистираща и/или кървава, по време на или след лечението с Неофлоксацин (включително няколко седмици след лечението) може да бъде симптом на Clostridium difficile-свързано заболяване (CDAD). CDAD може да варира по тежест от лека до животозастрашаваща форма като най-тежката форма е псевдомембранозен колит (вижте точка 4.8). Ето защо е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развиват тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако се подозира или потвърждава CDAD, Неофлоксацин трябва незабавно да бъде спряно и да се започне подходяща терапия без забавяне (напр. перорално метронидазол или ванкомицин). В тази клинична ситуация лекарствени продукти, инхибиращи перисталтиката са противопоказани.

Пациенти, предразположени към гърчове

Хинолоните могат да понижат гърчовия праг и могат да доведат до припадъци. Неофлоксацин е противопоказан при пациенти с история на епилепсия (вижте точка 4.3), и както останалите хинолони, трябва да се прилага със строго повишено внимание при пациенти, предразположени към гърчове или съпътстващо лечение с активни вещества, които понижават гърчовия праг на мозъка като теофилин (вижте точка 4.5). В случай на конвулсивни гърчове (вижте точка 4.8), лечението с левофлоксацин трябва да бъде прекратено.

Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност

Пациенти с латентен или настоящ дефект на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна активност могат да бъдат предразположени към хемолитични реакции, когато са лекувани с хинолонови антибактериални средства. Ето защо, ако левофлоксацин трябва да се използва при тези пациенти, те трябва да бъдат наблюдавани за потенциална поява на хемолиза.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като левофлоксацин се екскретира главно от бъбреците, дозата на Неофлоксацин трябва да се коригира при пациенти с бъбречно увреждане (вижте точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога след първоначалната доза (вижте точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да прекратят лечението и да се свържат със своя лекар или с лекар от спешно звено, които да предприемат необходимите спешни мерки.



Тежки булозни реакции

Случаи на тежки булозни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза са докладвани с левофлоксацин (вижте точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат незабавно със своя лекар преди да продължат лечението, в случай че се появят кожни и/или мукозни реакции.

Дисгликемия

Както при всички хинолони, нарушения в кръвната глюкоза, включително хипогликемия и хипергликемия, се съобщават обикновено при пациенти с диабет, които получават съпътстващо лечение с перорално хипогликемично средство (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщават се случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет, се препоръчва внимателното проследяване на кръвната глюкоза (вижте точка 4.2).

Превенция на фотосенсибилизация

При лечение с левофлоксацин се съобщава за фотосенсибилизация (вижте точка 4.8). На пациентите се препоръчва да не се излагат излишно на силна слънчева светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа, солариум) по време на лечението или в продължение на 48 часа след спиране на лечението, за да се предотврати фотосенсибилизация.

Пациенти, провеждащи лечение с антагонисти на витамин К

Поради възможно повишаване на стойностите на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кървене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), коагулационните тестове трябва да бъдат проследявани, когато тези лекарствени продукти се дават едновременно (вижте точка 4.5).

Психотични реакции

Съобщава се за психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи тези реакции прогресират до мисли за самоубийство и самонараняващо поведение - понякога само след еднократна доза левофлоксацин (вижте точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, употребата на левофлоксацин трябва да се прекрати и да се приложат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин ще се прилага при психотични пациенти или при пациенти с история на психично заболяване.

Удължаване на QT-интервала

Трябва да се обърне повишено внимание, когато се използват флуорохинолони, включително левофлоксацин, при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT-интервала като например:

- синдром на вродено удължаване на QT-интервала;
- едновременна употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици);
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия);
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия).

Пациенти в старческа възраст и жени могат да бъдат по-чувствителни към удължаващите QT интервала лекарства. Следователно, при тези популации трябва да се внимава при използване на флуорохинолони, включително левофлоксацин (вижте точка 4.2 Пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9).

Периферна невропатия



Сензорна или сензомоторна периферна невропатия, която може да бъде с бързо начало, се съобщава при пациенти, получаващи флуорохинолони, включително левофлоксацин (вижте точка 4.8). Лечението с левофлоксацин трябва да бъде прекратено, ако пациентът има симптоми на невропатия, за да се предотврати развитието на необратимо състояние.

Хепато-билиарни нарушения

При лечение с левофлоксацин са съобщавани случаи на чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност, главно при пациенти с тежки подлежащи заболявания, напр. сепсис (вижте точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прекратят лечението и да се свържат със своя лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбещ или болезнен корем.

Екзацербация на миастения гравис

Флуорохинолините, включително левофлоксацин, имат нервно-мускулно блокиращо действие и могат да изострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Постмаркетинговите сериозни нежелани реакции, включително смъртни случаи и изискването за подпомагане на дишането, са свързани с приложението на флуорохинолони при пациенти с миастения гравис. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с анамнеза на миастения гравис.

Нарушения на зрението

Ако настъпи нарушение на зрението или се появят каквито и да е ефекти върху очите, трябва незабавно да се направи консултация с очен специалист (вижте точки 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

Използването на левофлоксацин, особено ако е продължително, може да доведе до свръхрастез на нечувствителни организми. Ако възникне суперинфекция по време на лечението, трябва да бъдат взети подходящи мерки.

Влияние върху лабораторни изследвания

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, определянето на опиаи в урината може да даде фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо положителните резултати за опиаи да се потвърдят с по-специфичен метод.

Левофлоксацин може да инхибира растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и следователно, може да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологичната диагноза на туберкулоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху левофлоксацин

Железни соли, цинкови соли, антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, диданозин

Абсорбцията на левофлоксацин се понижава значително, когато железни соли или антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, или диданозин (само форми на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий) се прилагат едновременно с Неофлоксацин. Едновременното приложение на флуорохинолони с мулти-витамини, съдържащи цинк изглежда намаляват пероралната им абсорбция. Препоръчва се препарати, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли, цинкови соли или антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, или диданозин (само форми на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий), да не се вземат 2 часа преди или след прилагане на Неофлоксацин (вижте точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху пероралната абсорбция на левофлоксацин.



Сукралфат

Бионаличността на Неофлоксацин се понижава значително, когато се прилага заедно със сукралфат. Ако пациентът трябва да приеме и сукралфат и Неофлоксацин, най-добре е сукралфат да се приложи 2 часа след приложението на Неофлоксацин (вижте точка 4.2).

Теофилин, фенбуфен или сходни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

В клинично проучване не бяха установени фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Изразено понижаване на мозъчния гърчов праг, обаче, може да настъпи, когато хинолони се прилагат едновременно с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или други средства, които понижават гърчовия праг.

Концентрациите на левофлоксацин бяха с около 13 % по-високи при наличието на фенбуфен, отколкото при самостоятелно приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имаха статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин беше понижен от циметидин (24 %) и пробенецид (34 %). Това се случва, защото и двата лекарствени продукта са способни да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. При тестваните в проучването дози, обаче статистически значимите кинетични разлики нямат вероятност да имат клинична значимост.

Трябва да се обърне повишено внимание, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които оказват влияние на тубулната бъбречна секреция като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречно увреждане.

Друга значима информация

Клиничко-фармакологични проучвания показват, че фармакокинетиката на левофлоксацин не се повлиява до клинично значима степен, когато левофлоксацин е приложен заедно със следните лекарствени продукти:

- калциев карбонат;
- дигоксин;
- глибенкламид;
- ранитидин.

Ефект на левофлоксацин върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

Полуживотът на циклоспорин е бил повишен с 33 %, когато е приложен едновременно с левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Повишените стойности на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кървене, което може да бъде тежко изразено, се съобщават при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин). Поради това, коагулационните тестове трябва да бъдат проследявани при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К (вижте точка 4.4).

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

Левофлоксацин като други флуорохинолони, трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици). (вижте точка 4.4 Удължаване на QT-интервала).

Друга значима информация



В проучване за фармакокинетичното взаимодействие, левофлоксацин не повлиява фармакокинетиката на теофилина (което е субстрат на CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е инхибитор на CYP1A2.

Други форми на взаимодействия

Хранене

Няма клинично значимо взаимодействие с храната. Следователно Неофлоксацин може да бъде приложен независимо от приема на храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни, свързани с употребата на левофлоксацин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Въпреки това, поради липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждания, причинени от флуорохинолони за носещите тежестта хрущяли на растящия организъм, левофлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вижте точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Неофлоксацин е противопоказан при кърмещи жени. Има недостатъчна информация за екскрецията на левофлоксацин в кърмата, въпреки това други флуорохинолони се екскретират в кърмата. При отсъствието на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждания, причинени от флуорохинолони за носещите тежестта хрущяли, левофлоксацин не трябва да се използва при кърмачки (вижте точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Левофлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивните възможности при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани ефекти (напр. замаяност/световъртеж, сънливост, нарушения на зрението) могат да нарушат способността на пациента да се концентрира и реагира и следователно могат да създадат риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. при шофиране или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Посочената информацията, по-долу се основава на данните от клинични проучвания при повече от 8 300 пациенти и на широкия постмаркетингов опит.

Честотите се дефинират като се използва следната конвенция: 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 $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка честотна група нежеланите лекарствени реакции са представени според тежестта в низходящ ред.



Системно-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Гъбична инфекция, включително инфекция от <i>Candida</i> , Патогенна		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, Еозинофилия	Тромбоцитопения Неутропения:	Панцитопения Агранулоцитоза Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувствителност (вижте точка 4.4)	Анафилактичен шок ^a Анафилактоиден шок ^a
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти с диабет (вижте точка 4.4)	Хипергликемия Хипогликемична кома (вижте точка 4.4)
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност Състояние на обърканост Нервност	Психотични реакции (придружени напр. с халюцинация, параноя) Депресия Възбуда Патологични сънища Кошмари	Психотични реакции със самонараняващо поведение, включително суицидни идеи или опит за самоубийство (вижте точка 4.4)
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност	Сомнолентност Тремор Дисгеузия	Конвулсия (вижте точка 4.3 и 4.4) Парестезия	Периферна сензорна невропатия (вижте точка 4.4) Периферна сензорномоторна невропатия (вижте точка 4.4) Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапирамидно нарушение Агезия Синкоп



Нарушения на очите			Зрителни нарушения като замъглено виждане (вижте точка 4.4)	Временна загуба на зрението (вижте точка 4.4)
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Тинитус	Загуба на слуха Увреждане на слуха
Сърдечни нарушения			Тахикардия Сърцебиене	Камерна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест Камерна аритмия и torsades de pointes (съобщават се предимно при пациенти с високи рискови фактори за удължаване на QT-интервала), Електрокардиограма с удължен QT
Съдови нарушения			Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене	Болка в корема Диспепсия Флатуленция Констипация		Диария хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вижте точка 4.4) Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Повишен чернодробен ензим (АЛАТ/АСАТ, алкална фосфатаза, ГГТ)	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с остра чернодробна недостатъчност, главно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (вижте



Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^б		Обрив Сърбеж Уртикария Хиперхидроза		Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson Еритема Мултиформе Реакция на фоточувствителност (вижте точка 4.4) Левкоцитокластен васкулит Стоматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Миалгия	Нарушение на сухожилията (вижте точка 4.3 и 4.4), включително тендинит (напр. ахилесово сухожилие) Мускулна слабост, която може да е от специално значение при	Рабдомиолиза Скъсване на сухожилието (напр. ахилесово сухожилие (вижте точка 4.3. и 4.4.) Скъсване на сухожилие Скъсване на мускул Артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните		Повишен креатинин в кръвта	Остра бъбречна недостатъчност (напр. поради интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на		Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гръдния кош и

^а Анафилактични и анафилактоидни реакции могат понякога да настъпят дори след първата доза

^б Кожно-лигавични реакции понякога могат да се появят дори след първата доза

Други нежелани лекарствени реакции, които са свързани с прилагането на флуорохинолон, включват:

- порфирични пристъпи 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Съгласно изследванията за токсичност при животни или клинико-фармакологични изследвания, проведени със супратерапевтични дози, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране на левофлоксацин са симптоми на централната нервна система като обърканост, замаяност, нарушаване на съзнанието и конвулсивни гръчове, удължаване на QT-интервала, както и стомашно-чревни реакции като гадене и лигавични ерозии.

Ефекти върху ЦНС, включително състояние на обърканост, конвулсии, халюцинации и тремор са наблюдавани при постмаркетинговия опит.

В случай на предозиране, трябва да бъде проведено симптоматично лечение. Трябва да се проведе проследяване на ЕКГ поради възможността от удължаване на QT-интервала. Антиацидни средства могат да бъдат използвани за защита на стомашната лигавица. Хемодиализа, включително перитонеална диализа и CAPD, не са ефективни при отстраняването на левофлоксацин от тялото. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиинфекциозни средства за системно приложение - Антибактериални средства за системно приложение- Хинолонови антибактериални средства - Флуорохинолони

АТС код: J01MA12

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

Механизъм на действие

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

Взаимовръзка ФК/ФД

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

Механизъм(и) на резистентност

Резистентността към левофлоксацин е придобита чрез поетапен процес на таргетни локални мутации на топоизомераза II, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност, като защитни бариери (общо при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите на излизане могат също да засегнат чувствителността към левофлоксацин. *In vitro* се наблюдава кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони.

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

Гранични стойности

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



EUCAST клинични гранични стойности на MIC за левофлоксацин (версия 2.0, 2012-01-01) са:

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> 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} <i>M.catarrhalis</i> ³	≤1 mg/L	>1 mg/L
Гранични стойности несвързани с вида ⁴	≤1 mg/L	>2 mg/L

1. Граничните стойности за левофлоксацин се отнасят за терапия с висока доза.
2. Ниско ниво на резистентност към флуорохинолон (ципрофлоксацин със стойности на MIC от 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 със стойности на MIC над граничните стойности на чувствителност са много редки или все още не са съобщени. Идентификацията и изследванията за антимикробна чувствителност при всеки такъв изолат трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато има доказателства по отношение на клиничния отговор за потвърдените изолати със стойности на MIC над текущите гранични стойности на резистентност, те трябва да се съобщават като резистентни.
4. Граничните стойности се отнасят за 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.

Честотата на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при избраните видове и поради това е желателно да има локална информация за резистентност, особено когато се провежда лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси съвет на експерт, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата на средството поне при някои типове инфекции е под въпрос.

Видове, които обичайно са чувствителни
<u>Аеробни грам-позитивни бактерии</u>
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * метицилин чувствителен <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci</i> , група С и G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Аеробни грам-отрицателни бактерии</u>
<i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus para-influenzae</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i>
<u>Анаеробни бактерии</u>



Peptostreptococcus
Други
Chlamydophila pneumoniae *
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae *
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
Аеробни грам-положителни бактерии
Enterococcus faecalis*
Staphylococcus aureus метицилин резистентен
Coagulase negative Staphylococcus spp
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
Щамове с присъща резистентност
Аеробни грам-положителни бактерии
Enterococcus faecium

Метицилин-резистентни щамове на *S. Aureus* е много вероятно да притежават ко-резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложеният перорално левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно с постигане на пикови плазмени концентрации в рамките на 1- 2 часа. Абсолютната бионаличност е 99 - 100 %.

Храната има малък ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Стабилни стационарни състояния се достигат в рамките на 48 часа след дозов режим от 500 mg веднъж или два пъти дневно.

Разпределение

Приблизително 30 - 40 % от левофлоксацин се свързва със серумен протеин. Средният обем на разпределение на левофлоксацин е около 100 l след еднократни или многократни дози от 500 mg, които показват широко разпространение в тъканите на тялото.



Проникване в тъканите и телесните течности

Левофлоксацин е показал, че прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течност в мехур), простатната тъкан и урината. Въпреки това левофлоксацин има лоша проникваемост в церебро-спиналната течност.

Бистрансформация

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

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение на левофлоксацин, той се елиминира сравнително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6 - 8 часа). Екскрецията е основно през бъбреците (> 85 % от приложената доза).

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

Няма големи различия във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага, че пероралните и интравенозните пътища са взаимозаменяеми.

Линейност

Левофлоксацин се подчинява на линейната фармакокинетика в диапазон от 50 до 1 000 mg.

Специални популации

Лица с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се повлиява от увреждане на бъбречната функция. С намаляване на бъбречната функция, бъбречното елиминиране и клирънс намаляват и елиминационният полуживот се повишава, както е показано в таблицата по-долу.

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност след еднократна 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

Лица в старческа възраст

Няма значими различия в кинетиката на левофлоксацин между млади и лица в старческа възраст, с изключение на тези, свързани с разликите в креатиновия клирънс.

Различия в пола

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните проучвания за токсичност при еднократна доза, токсичност при многократна доза, карциногенен потенциал и токсичност при репродукцията и развитието.



Левифлоксацин не е предизвикал нарушения на фертилитета или репродуктивната функция при плъхове и единственият му ефект върху ембрионите е забавяне на съзряването като резултат от майчина токсичност.

Левифлоксацин не индуцира генни мутации в бактериалните клетки или клетките на бозайниците, но индуцира хромозомни аберации при белодробни клетки на китайски хамстер *in vitro*. Тези ефекти могат да бъдат приписани на инхибирането на топоизомераза II. *In vivo* тестове (микронуклеус, обмен на сестрински хроматиди, непредвидена синтеза на ДНК, доминиращи летални тестове) не показват генотоксичен потенциал.

Проучвания при мишки показват, че левифлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. Левифлоксацин не показва никакъв генотоксичен потенциал при фотомутагенен анализ и намаля развитието на тумора при фотокарциногенно проучване.

Както и останалите флуорохинолони, левифлоксацин оказва ефекти върху хрущяла (образуване на шупли и кухини) при плъхове и кучета. Тези данни са характерни повече за младите животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Състав на гранулата:

Натриева кроскармелоза
Целулоза, микрокристална (PH-101)
Хипромелоза (5сPs)
Пречистена вода

Състав извън гранулата:

Целулоза, микрокристална (PH-102)
Натриева кроскармелоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

„Готово за употреба филмово покритие (Розов цвят)“

Хипромелоза бсPs
Титаниев диоксид
Макрогол /PEG 400
Талк
Жълт железен оксид
Червен железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение



Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките Неофлуксацин 500 mg са опаковани в блистери от прозрачно PVC/Aclar - Aluminium фолио.

Един блистер съдържа 5 или 7 филмирани таблетки.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 блистер с 5 или 7 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕО БАЛКАНИКА ЕООД

Ул. „Земляне” 35

София 1618

България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20170026

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

Дата на първо разрешаване: 23. 01.2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

