

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110002
Разрешение №	BG/ MK/ MB- 55065-6
Одобрение №	25. 06. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вивекс 500 mg филмирани таблетки
Vivex 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 7,2 mg лактоза монохидрат като част от филмиращото покритие. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Розови, продълговати, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вивекс 500 mg е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Остър пиелонефрит и усложнени инфекции на уринарния тракт (вж. точка 4.4);
- Хроничен бактериален простатит;
- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

За долупосочените инфекции Вивекс 500 mg трябва да се използва само, когато употребата на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първоначално лечение на тези инфекции се смята за неподходяща.

- Остър бактериален синусит;
- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит;
- Придобита в обществото пневмония;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
- Неусложнен цистит (вж. точка 4.4).

Вивекс 500 mg може също да се използва за завършване на курса на лечение при пациенти, показали подобрене при начално лечение с интравенозен левофлоксацин.

Необходимо е да се вземат предвид официалните препоръки за подходяща употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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



Вивекс 500 mg таблетки могат също да се прилагат за завършване на курса на лечение при пациенти, които са показали подобрене при начално лечение с интравенозен левофлоксацин; поради биоеквивалентността на парентералната и пероралната форма, може да се прилага същата доза.

Дозировка

Могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране на Вивекс 500 mg:

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

Показание	Дневна дозова схема (според тежестта)	Продължителност на лечението (според тежестта)
Остър бактериален синусит	500 mg веднъж дневно	10 - 14 дни
Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Придобита в обществото пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 - 14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 mg веднъж дневно	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
Инхалационен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

Специални популации

Нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)

	Дозова схема		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Креатининов клирънс	Първа доза: 250 mg	Първа доза: 500 mg	Първа доза: 500 mg



50-20 ml/min	След това: 125 mg/24 h	След това: 250 mg/24 h	След това: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	След това: 125 mg/48 h	След това: 125 mg/24 h	След това: 125 mg/12 h
<10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) ¹	След това: 125 mg/48 h	След това: 125 mg/24 h	След това: 125 mg/24 h

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

Нарушена чернодробна функция

Не се налага корекция на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значима степен от черния дроб и се екскретира основно чрез бъбреците.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако не съществуват данни за нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4 „Тендинит и руптури на сухожилията” и „Удължаване на QT интервала”).

Педиатрична популация

Вивекс 500 mg е противопоказан при деца и юноши (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Вивекс 500 mg таблетки трябва да се поглъщат, без да се разтрошават и с достатъчно количество течност. Могат да се разделят по делителната черта за адаптиране на дозата. Таблетките могат да се приемат по време на хранене или между храненията. Вивекс 500 mg таблетки трябва да се приемат поне два часа преди или след приложението на железни соли, цинкови соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди или диданозин (само комбинации на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферирани средства), и сукралфат, тъй като може да настъпи намаляване на абсорбцията му (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Левофлоксацин таблетки не трябва да се прилагат:

- при пациенти, свръхчувствителни към левофлоксацин или други хинолони, или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- при пациенти с епилепсия
- при пациенти с анамнеза за нарушения на сухожилията, свързани с приложение на флуорохинолони

- при деца или юноши,
- по време на бременност
- при кърмачки.



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).

Много вероятно е метицилин-резистентни *S. aureus* да имат ко-резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Поради това левофлоксацин не се препоръчва за лечението на известни или подозирани инфекции с MRSA, освен ако лабораторни резултати потвърдят чувствителност на микроорганизма спрямо левофлоксацин (и препоръчаните обикновено антибактериални средства за лечение на инфекции с MRSA са сметени за неподходящи).

Левофлоксацин може да се прилага за лечение на остър бактериален синусит и обостряне на хроничен бронхит, когато тези инфекции са правилно диагностицирани.

Резистентността спрямо флуорохинолони на *E. coli* – най-честия патоген, свързан с инфекции на уринарния тракт - варира в Европейския съюз. Предписващите трябва да вземат предвид локално преобладаващата резистентност спрямо флуорохинолони при *E. coli*.

Инхалационен антракс: Приложението при хора се основава на данни за чувствителността *in vitro* на *Bacillus anthracis* и на експериментални данни при животни, заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се реферират към националните и/или международни консенсусни документи относно лечението на антракс.

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, пациенти, приемащи дневни дози левофлоксацин от 1000 mg и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази 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

Диария, особено ако е тежка, продължителна и/или кървава, по време на или след лечение с левофлоксацин (включително няколко седмици след лечението), може да бъде симптоматична за заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD може да варира по тежест- от леко до животозастрашаващо, най-тежката форма на което е псевдомембранозен колит (вж. точка 4.8). Ето защо е важно да се вземе предвид тази диагноза при пациенти, които развиват тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако има съмнение или се потвърди CDAD, левофлоксацин трябва да се спре незабавно и веднага да се започне подходящо лечение.

Лекарствени продукти, подтискащи перисталтиката са противопоказани при тази клинична ситуация.

Пациенти предразположени към припадъци

Хинолоните могат да снижат прага на припадъци и могат да предизвикат припадък. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3), както при другите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени за припадъци.



припадъци или на съпътстващо лечение с активни вещества, които снижават церебралния праг на припадъци, като теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци (вж. точка 4.8), лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати.

Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Пациенти с латентен или изявен дефект на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназната активност, могат да проявят склонност към хемолитични реакции, когато са лекувани с хинолонови антибактериални средства. Поради това, ако левофлоксацин се използва при такива пациенти, трябва да се следи за евентуална поява на хемолиза.

Пациенти с бъбречни увреждания

Тъй като левофлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, дозата на Вивекс 500 mg трябва да бъде коригирана при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (т.е. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога последващи началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат с техния лекар или с лекар от спешна помощ, който да инициира подходящи спешни действия.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи токсична епидермална некролиза (TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход, се съобщават във връзка с употребата на левофлоксацин (вж. точка 4.8). При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на левофлоксацин трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS, TEN или DRESS при употребата на левофлоксацин, лечение с левофлоксацин не трябва да се започва отново при този пациент.

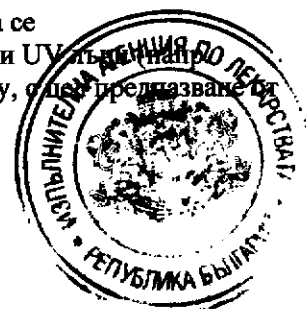
Дисгликемия

Както при всички хинолони, има съобщения за нарушения в нивата на кръвната захар, включващи, както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), появяващи се по-често при пациенти в старческа възраст, обикновено при диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет (вижте точка 4.8).

Лечението с левофлоксацин трябва да бъде преустановено, ако пациент докладва за промени в стойностите на кръвната глюкоза и да се премине на алтернативна антибиотична терапия, без прием на флуорохинолони.

Предпазване от фоточувствителност

При левофлоксацин е съобщавана фоточувствителност (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да не се излагат излишно на силна слънчева светлина или на изкуствени UV-лъчи (напр. кварцова лампа, солариум) по време на лечението и 48 часа след прекратяването му, за да се предпази от фоточувствителност.



Пациенти, лекувани с витамин К антагонисти

Поради възможното повишаване на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кървене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с витамин К антагонисти (напр. варфарин), е необходимо проследяване на коагулационните тестове, когато тези лекарства са прилагани едновременно (виж точка 4.5).

Психотични реакции

Съобщавани са психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение, понякога само след единична доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, приемът на левофлоксацин трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психотично заболяване.

Удължаване на QT интервала

Необходимо е повишено внимание, когато флуорохинолони, включително левофлоксацин се прилагат при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

- синдром на вроден удължен QT
- едновременно приложение на лекарства, 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)

Пациентите в старческа възраст и жените могат да бъдат по-чувствителни спрямо лекарства, удължаващи QTc. Поради това е необходимо повишено внимание, когато при тези популации се прилагат флуорохинолони, включително левофлоксацин. (вж. точки 4.2 Пациенти в старческа възраст, 4.5, 4.8 и 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

Съобщавани са случаи на чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност при левофлоксацин, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания, напр. сепсис (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да спрат лечението и да се свържат с лекаря си, ако развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

Обостряне на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, имат невромускулно блокиращо действие и могат да обострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Постмаркетингови сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи смърт и необходимост от поддържане 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, незабавно трябва да се проведе консултация с очен специалист (вж. точки 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

Приложението на левофлоксацин, особено продължителното, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Трябва да се предприемат подходящи мерки, ако настъпи суперинфекция по време на терапията.

Промени в лабораторните изследвания

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, установяването на опиасти в урината може да даде фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо да се потвърди положителния резултат за опиасти с по-специфичен метод.

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

Повишен риск от 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, като артериит на Takayasu или 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, гърдния 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.

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, дихателна и сексуални органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от това каква е продължителността на лечението.



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.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глицерозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху Вивекс 500 mg

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

Абсорбцията на левофлоксацин е значително намалена, когато Вивекс 500 mg таблетки се прилага едновременно с железни соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди или диданозин (само форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи средства).

Изглежда, че едновременното приложение на флуорохинолони с мултивитамини, съдържащи цинк, намалява тяхната перорална абсорбция. Препоръчва се препаратите, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли, цинкови соли, или магнезий-, или алуминий-съдържащи антиациди, или диданозин (само форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи средства) не трябва да бъдат приемани до 2 часа преди или след приложението на Вивекс 500 mg таблетки (вж. точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху пероралната абсорбция на левофлоксацин.

Сукралфат

Бионаличността на Вивекс 500 mg таблетки се намалява значително, когато се прилага едновременно със сукралфат. Ако пациентите трябва да приемат и сукралфат, и Вивекс 500 mg, най-добре е да приемат сукралфат 2 часа след приложението на Вивекс 500 mg таблетки (вж. точка 4.2).

Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин в клинично проучване. Въпреки това може да настъпи изразено понижаване на церебралния праг на припадъци при едновременно приложение на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други средства, които снижават прага на припадъци. Концентрацията на левофлоксацин е около 13% по-висока в присъствието на фенбуфен, отколкото при самостоятелното му приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин се намалява от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се случва тъй като двете лекарства са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Въпреки това при изпитваните дози в проучването, малко вероятно е статистически значимите кинетични разлики да са от клинична значимост.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на левофлоксацин с лекарства, засягащи бъбречната тубулна секреция като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречни увреждания.



Друга съществена информация

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

Ефекти на Вивекс 500 mg върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

Полуживотът на циклоспорин се повишава с 33%, когато се прилага с левофлоксацин.

Витамин К антагонисти

Съобщавани са повишени стойности при коагулационни тестове (PT/INR) и/или кървене, което може да бъде тежко, при пациенти лекувани с левофлоксацин в комбинация с витамин К антагонист (напр. варфарин). Поради това коагулационните тестове трябва да бъдат проследявани при пациенти, лекувани с витамин К антагонисти (виж точка 4.4).

Лекарства, удължаващи QT интервала

Левофлоксацин подобно на другите флуорохинолони, трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти, които приемат лекарства, удължаващи QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (виж. точка 4.4 Сърдечни нарушения Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Други форми на взаимодействие

Храна

Не са отбелязани клинично значими взаимодействия с храна. Ето защо, таблетките Вивекс 500 mg могат да се прилагат независимо от приема на храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на левофлоксацин при бременни жени. Проучванията при Животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Въпреки това поради липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (виж точка 4.3 и 5.3).

Кърмене

Вивекс 500 mg е противопоказан при жени, които кърмят. Няма достатъчно информация за екскрецията на левофлоксацин в кърмата, въпреки че останалите флуорохинолони се екскретират в кърмата. Поради липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните левофлоксацин таблетки не трябва да се прилага при кърмачки (виж точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Някои нежелани явления (напр. замаяване/вертиго, сънливост, зрителни смущения) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и реагират, поради което е възможно да възникнат опасности в ситуации, при които тези способности са от особена важност (например при шофиране или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Информацията, представена по-долу е въз основа на данни от клинични проучвания при повече от 8300 пациенти и на обширен опит след пускане на продукта в продажба .

Честотите в таблицата са дефинирани съобразно следната конвенция 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 ($\leq 1/10\ 000$), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

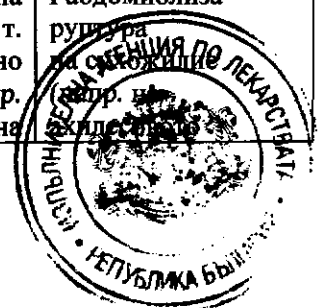
Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Гъбични инфекции включително инфекции с кандида. Патогенна резистентност		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, еозинофилия	Тромбоцитопения, неутропения	Агранулоцитоза Панцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувствителност (вж т. 4.4)	Анафилактичен шок ^a Анафилactoиден шок ^a (вж т. 4.4).
Нарушения на ендокринната система			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при диабетици (вж т. 4.4)	Хипергликемия Хипогликемична кома (вижте тояка 4.4)
Психични нарушения*	Безсъние	Безпокойство състояние на обърканост нервност	Психотични реакции (например халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Ярки сънища Кошмари	Психотични реакции със самозастрашаващо състояние, включително суицидни помисли и поведение



Нарушения на нервната система*	Замаяност, главоболие	Сънливост тремор, дисгеузия	конвулсии (вижте точки 4.3 и 4.4); парестезия	периферна сензорна невропатия (вижте точка 4.4); периферна сензорно-моторна невропатия(вижте точка 4.4); Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапирамидни нарушения Агеузия Синкоп Доброкачествена интракраниална хипертония
Нарушения на очите*			Зрителни смущения като замъглено зрение (виж точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (виж точка 4.4)
Нарушения на ухото и лабиринта*		Вертиго	Тинитус	Загуба на слуха Нарушен слух
Сърдечни нарушения**			Тахикардия палпитации	Вентрикуларна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест. Вентрикуларна аритмия и torsade de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT), Удължен на QT



Съдови нарушения**			Хипотония	
Ресираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея		бронхоспазъм алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане гадене	коремна болка, диспепсия, флатуленция, констипация		Хеморагична диария, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вижте точка 4.4) панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишени нива на билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно нарушение, включително случаи на остра чернодробна недостатъчност, са докладвани, особено при пациенти с тежки съпътстващи заболявания (вж. т. 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^b		Обрив, сърбеж, уртикария, хиперхидроза	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), фиксирана лекарствена ерупция	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе реакции на фоточувствителност (виж т. 4.4) Левкоцитокластен васкулит Стоматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната		Артралгия миалгия	Нарушения на сухожилията (вж. т. 4.4) включително тендинит (напр. тендинит на	Рабдомиолиза руцелна на сухожилията (напр. на бъбреците)



тъкан*			Ахилесовото сухожилие) мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж т. 4.4)	сухожилие) (вж точки 4.3 и 4.4) Руптура на лигамент Мускулна руптура Артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен серумен креатинин	Остра бъбречна недостатъчност (дължаща се например на интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения	Пирексия	болка (включително болка в гърба, гърдите и крайниците)

*Анафилактичните и анафилактоидните реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

^b Кожно-лигавичните реакции могат понякога да се проявяват дори след първата доза.

*Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системно-органични 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 дисекация 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:

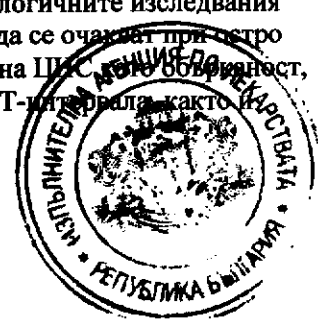
- Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия.

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. 02 890 3417, уебсайт www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Според токсикологичните изследвания върху животни или клинично-фармакологичните изследвания извършени със супратерапевтични дози, най-важните признаци, които трябва да се очакват при остро предозиране на ВИБЕКС 500 mg филмирани таблетки, са симптоми от страна на ЦНС като дезориентация, замаяност, нарушение на съзнанието и конвулсивни гърчове, удължаване на QT-интервала, както и стомашно-чревни реакции като гадене и лигавични ерозии.



В случай на предозиране, трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се мониторира ЕКГ поради вероятност от удължаване на QT-интервала. Антиацидите могат да се използват за защита на стомашната лигавица. Хемодиализата, в това число перитонеалната диализа и НАПД, не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Левофлоксацин е синтетичен антибактериален агент от клас флуорохинолони и представлява S (-) енантиомер на рацемичното лекарство офлоксацин.

Механизъм на действие

Като флуорохинолонов антибактериален агент, левофлоксацин действа върху ДНК-ДНК-гираза комплекса и топоизомераза IV.

Връзка Фармакокинетика/ Фармакодинамика

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

Механизъм на резистентност

Главният механизъм на резистентност се дължи на *gyr-A* мутация. *In vitro* се наблюдава кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие, в общия случай няма кръстосана резистентност между левофлоксацин и другите класове антибактериални агенти.

Наблюдава се кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони.

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

Гранични стойности

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

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

ПАТОГЕН	ЧУВСТВИТЕЛЕН	РЕЗИСТЕНТЕН
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l



<i>S.pneumoniae</i> 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	≤ 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	>2mg/l

1. Граничните стойности за левофлоксацин се отнасят до терапия с висока доза
2. Резистентност при ниски нива на флуорохинолони (ципрофлоксацин MIC 0.12-0.5 mg/l) може да настъпи, но няма доказателство, че тази резистентност е от клинично значение при инфекции на респираторния тракт с *H. influenzae*
3. Щамове с MIC стойности над граничните стойности за чувствителност са много редки или не са съобщавани все още. Тестовите за идентичност и антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да се повторят и ако резултатът се потвърди и изолатът трябва да се изпрати до референтна лаборатория. Докато няма доказателство относно клиничния отговор за потвърдени изолати с MIC над настоящите гранични стойности за резистентност, те трябва да се съобщават като резистентни
4. Граничните стойности са приложими 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.

Преобладаването на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при избрани щамове, поради което е желателно да се търси информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертна консултация, когато местният профил на резистентност е такъв, че характеристиките на агента при някои видове инфекции са под въпрос.

Обичайно чувствителни щамове

Аеробни Грам-положителни бактерии

Bacillus anthracis

*Staphylococcus aureus** метицилин-чувствителен

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, група C и 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-резистентен

Коагулаза-негативен *Staphylococcus spp*

Аеробни Грам-отрицателни бактерии

Acinetobacter baumannii *

Citrobacter freundii *

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

Enterobacter cloacae *

Escherichia coli *

Morganella morganii *

Proteus mirabilis *

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa *

Serratia marcescens *

Анаеробни бактерии

Bacteroides fragilis

Наследствено резистентни щамове

Аеробни Грам-положителни бактерии

Enterococcus faecium

*Много е вероятно метицилин-резистентни *S. aureus* да имат корезистентност към левофлоксацин, включително левофлоксацин.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложеният левофлоксацин бързо и почти напълно се абсорбира, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е приблизително 99- 100%. Приемането на храна има ограничено влияние върху резорбцията на левофлоксацина.

Разпределение

Приблизително 30-40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини. Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 l след еднократна и многократни дози от 500 mg, и показва широко разпределение в телесните тъкани.

Проникване в тъканите и телесните течности

Левофлоксацин прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), тъканта на простатата и урината. Обаче, левофлоксацин има незначително проникване в гръбначно-мозъчната течност.

Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен. Метаболитите дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид представляват < 5% от дозата, която се екскретира в урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не подлежи на хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно прилагане, левофлоксацин се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{1/2}$ = 6-8 часа). Екскрецията се извършва предимно чрез бъбреците (> 85% от приложената доза).

Средният привиден общ телесен клирънс на левофлоксацин след единична доза от 500 mg е 175 ± 29.2 ml/ мин.

Няма съществени разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално прилагане, което означава, че пероралният и интравенозният пътища са взаимозаменяеми.

Линейност

Левофлоксацин е подчинен на линейна фармакокинетика при дози в обхвата от 50 до 1000 mg.

Специални популации

Лица с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се влияе от бъбречни увреждания. С понижаване на бъбречната функция, бъбречната елиминация и клирънс се понижават, а елиминационните полуживоти се удължават според следващата таблица:

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност след единична перорална доза от 500 mg:

Cl _{cR} (ml/min)	< 20	20-49	50-80
Cl _R (ml/min)	13	26	57
T _{1/2} (h)	35	27	9

Лица в напреднала възраст



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

Полови разлики

Отделните анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма данни тези полови разлики 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, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност на развитието.

Левофлоксацин не предизвиква нарушение на фертилитета или репродуктивната способност при плъхове и неговия единствен ефект върху плода е забавено съзряване вследствие на токсичност при майката.

Левофлоксацин не индуцира генни мутации в бактериалните клетки или клетки на бозайници, но индуцира хромозомни аберации в белодробни клетки от китайски хамстер *in vitro*. Тези ефекти може да се дължат на инхибирането на топоизомераза II. *In vitro* тестове (микронуклеарни, размяна на сестрински хроматиди, непредвиден синтез на ДНК, доминантни летални тестове) не показват никакъв генотоксичен потенциал.

Проучванията при мишки показват, че левофлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. Левофлоксацин не показва никакъв генотоксичен потенциал при теста за фотомутагенност и намалява туморното развитие при проучване за фотоканцерогенност.

Както при другите флуорохинолони, левофлоксацин показва ефекти върху хрущялите (отлепване и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези находки са по-изразени при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза тип 102
Целулоза на прах
Прежелатинизирано нишесте (нишесте от житни растения)
Царевично нишесте
Кросповидон тип А
Повидон К25
Натриев стеарил фумарат

Филмиращо покритие:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 4000
Железен оксид жълт (E172)
Железен оксид червен (E 172)
Железен оксид черен (E172)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC алуминий блистерни опаковки.

Опаковки от 2, 5, 7, 10, 20, 30, 50 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

STADA ARZNEIMITTEL AG

Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20110002

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

Дата на първо разрешаване: 06.01.2011

Дата на подновяване: 03.02.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2021

