

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Характер на регистрация на продукта - Приложение I
Към Рег. № 20113532
Разрешение № В 61 М М М Р 60699
26-10-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛЕВОФЛОКСАЦИН АКОРД 500 mg филмирани таблетки
LEVOFLOXACIN ACCORD 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 левофлоксацинов хемихидрат (*levofloxacin hemihydrate*).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, с форма на капсула, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от двете страни. Релефно означение „L” и „V” от двете страни на делителната черта, от едната страна на таблетката. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

За горепосочените инфекции, Левофлоксацин Акорд трябва да се използва само когато употребата на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за лечение на тези инфекции, се смята за неподходяща.

- Остър пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища (вижте точка 4.4)
- Хроничен бактериален простатит
- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вижте точка 4.4)

Левофлоксацин Акорд 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 има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левофлоксацин Акорд се прилага веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия патогенен причинител.

Продължителност на лечението

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

За Левофлоксацин Акорд 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)
Остър бактериален синусит	500 mg веднъж дневно	10 - 14 дни
Остри екзацербации на хронична обструктивна белодробна бронхит, включително бронхит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Придобита в обществото пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 - 14 дни
Остър пелонефрит	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

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
	Първа доза 250 mg	Първа доза 500 mg	Първа доза 500 mg
50-20 ml/min	След което: 125 mg/24 часа	След което: 250 mg/24 часа	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 чрез бъбреците.

Популация в старческа възраст

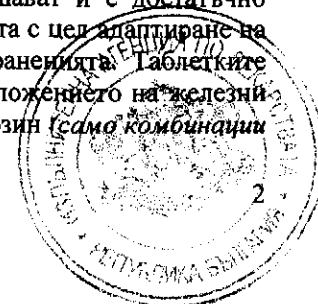
При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата, освен ако не съществуват данни за нарушена бъбречната функция (вижте точка 4.4 „Тендинит и руптури на сухожилията“ и „Удължаване на QT интервала“).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Таблетките Левофлоксацин Акорд трябва да се поглъщат, без да се разтрошават 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 Левофлоксацин Акорд трябва да се приемат поне два часа преди или след приложението на желязни соли, цинкови соли, антиациди, съдържащи алуминий или магнезий, или диданозин (само комбинации



на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий) и сукралфат, тъй като може да настъпи намаляване на абсорбцията му (вижте точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Левофлоксацин Акорд не трябва да се прилага:

- 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 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).

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).

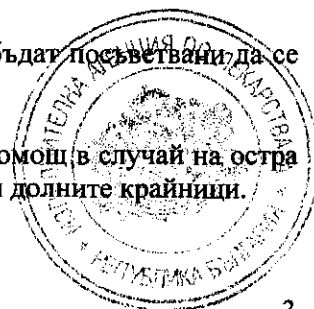
Следователно флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след обмисляне на други тералевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща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



Метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Много е вероятно метицилин-резистентните щамове на *S. aureus* е 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 обикновено препоръчаните антибактериални агенти за лечение на MRSA инфекции се считат за неподходящи).

Левофлоксацин може да се използва за 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 локалната честота на резистентност на *E. coli* към флуорохинолони. Инхалационен антракс: приложението при хора се основава на *in vitro* данните за чувствителност на *Bacillus anthracis*, както и на експерименталните данни при 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 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 при пациенти, приемащи дневни дози от 1000 mg левофлоксацин. 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 тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва. При пациенти в старческа възраст, дневната доза трябва да се адаптира въз основа на креатининовия клирънс (вж. точка 4.2).

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, персистираща и/или кървава, по време на или след лечението 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, като най-тежката форма е псевдомембранозен колит (вижте точка 4.8). Ето защо е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, които развиват тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако се подозира или потвърждава CDAD, левофлоксацин трябва незабавно да бъде спрял и веднага да се започне подходяща терапия (напр. перорално метронидазол или ванкомицин). Лекарствени продукти, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани в тази клинична ситуация.

Пациенти, предразположени към гърчове

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



Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност

Пациенти с латентен или изявен 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 чрез бъбреците, дозата на Левофлоксацин Акорд 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 последващи началната доза (вижте точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да прекратят лечението и да се свържат със своя лекар или с лекар от спешна помощ, който да предприеме подходящи спешни мерки.

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, са съобщавани нарушения в кръвната глюкоза, включително хипогликемия и хипергликемия, обикновено при пациенти с диабет, които са подложени на 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).

Профилактика 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 прилагат 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, 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 анамнеза за психично 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 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).

Пациентите в старческа възраст и жените могат да бъдат по-чувствителни към удължавашите QT интервала лекарства. Следователно, при тези популации е необходимо повишено внимание при използване на флуорохинолони, включително левофлоксацин (вижте точка 4.2 *Популация в старческа възраст*, точка 4.5, точка 4.8, точка 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

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, сърбеж или болезнен корем.

Екзацербация на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, имат нервно-мускулно блокиращо действие и могат да изострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Постмаркетингови сериозни нежелани реакции, включително смъртни случаи и необходимост от поддържане 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

Приложението на левофлоксацин, особено ако е продължително, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Ако по време на лечението възникне суперинфекция, трябва да се предприемат подходящи мерки.

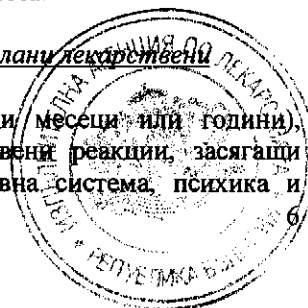
Влияние върху лабораторни изследвания

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, определянето на опии в урината може да даде фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо положителните резултати за опии 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.

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 хинолони и флуорохинолони, 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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти 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 Левофлоксацин Акорд. 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 антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, или диданозин (само форми на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий), да не се приемат 2 часа преди или след прилагане на Левофлоксацин Акорд (вижте точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху пероралната абсорбция на левофлоксацин.

Сукралфат

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

Теофилин, фенбуфен или сходни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

В клинично проучване не са установени фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Въпреки това може да настъпи изразено понижаване на церебралния гърчов праг, при едновременно приложение на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или други средства, които понижават гърчовия праг. Концентрацията на левофлоксацин е с около 13 % по-висока в присъствието на фенбуфен, отколкото при самостоятелно 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, защото и двата лекарствени продукта са способни да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Въпреки това, при изпитваните в проучването дози, е малко вероятно статистически значимите кинетични разлики да имат клинична значимост.

Необходимо е повишено внимание, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които повлияват тубулната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречно увреждане.

Друга значима информация

Клинични фармакологични проучвания показват, че фармакокинетиката на левофлоксацин не се повлиява в клинично значима степен, когато левофлоксацин се прилага заедно със следните лекарствени продукти:

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

Ефект на левофлоксацин върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

Полуживотът на циклоспорин се повишава с 33 %, когато е приложен едновременно с левофлоксацин.



Антагонисти на витамин К

Повишени 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, както другите флуорохинолони, трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти, приемащи 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 фармакокинетични взаимодействия, левофлоксацин не повлиява фармакокинетиката на теофилин (който е тестов субстрат за CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е инхибитор на CYP1A2.

Други форми на взаимодействия

Храна

Няма клинично значимо взаимодействие с храната. Следователно Левофлоксацин Акорд може да се прилага независимо от приема на храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни по отношение на употребата на левофлоксацин при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи 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 на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (вижте точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Левофлоксацин Акорд е противопоказан при кърмещи жени. Има недостатъчна информация за екскрецията на левофлоксацин в кърмата; въпреки че други флуорохинолони се екскретират в кърмата. Поради липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждания на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се използва при кърмачки (вижте 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 лекарствени реакции (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 по-долу информация се основава на данни от клинични проучвания при повече от 8 300 пациенти, както и на продължителен постмаркетингов опит.



Честотите са дефинирани при използване на 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).

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

Системо-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 резистентност		
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 (вижте точка 4.4)
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 халюцинации, 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 Екстрапирамидни нарушения Агеузия Синкоп Доброкачествена интракраниална хипертония
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 Палпитации	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 интервал (вижте точка 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**			Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения и нарушения на мястото на приложение*	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 точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^б		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 Реакция на фоточувствителност (вижте точка 4.4) Левкоцитокластен васкулит Стоматит
Ендокринни нарушения			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	



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 особено значение при пациенти с миастения гравис (вижте точка 4.4)	Рабдомиолиза Руптура на сухожилие (напр. ахилесовото сухожилие (вижте точка 4.3. и 4.4.) Руптура на лигамент Мускулна руптура Артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен креатинин в кръвта	Остра бъбречна недостатъчност (напр. поради интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гръдния кош и крайниците)

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

^b Кожно-лигавични реакции понякога могат да се появят 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 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 лекарствени реакции, които са свързвани 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 клинично-фармакологичните изпитвания, проведени със супратерапевтични дози, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране на левофлоксацин, са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замаяност, нарушено съзнание и конвулсивни припадъци, 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 се приложи симптоматично лечение. Трябва да се проведе проследяване на ЕКГ, поради възможността от удължаване на QT интервала. Може да се приложат антиацидни средства за предпазване на стомашната лигавица. Хемодиализа, включително перитонеална диализа и CAPD, не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиинфекциозни средства за 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 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 се придобива чрез поетапен процес на таргетни локални мутации на топоизомераза II, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност, като пермеационни бариери (чести при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми, могат също да повлияят чувствителността към левофлоксацин.

Наблюдава се 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, разграничаващи чувствителните от интермедиерно чувствителните организми и интермедиерно чувствителните от резистентните 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:

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> ^{2,3} <i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l



Патоген	Чувствителен	Резистентен
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. Може да възникне ниско ниво на резистентност към флуорохинолон (ципрофлоксацин със стойности на МИС от 0,12-0,5 mg/l), но няма доказателства, че тази резистентност е от клинично значение при инфекции на дихателните пътища с *H. influenzae*.
3. Шамовете със стойности на МИС над граничните стойности на чувствителност са много редки или все още не са съобщени. Тестовите за идентичност и антимикробна чувствителност при всеки такъв изолат трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато няма доказателства по отношение на клиничния отговор за потвърдените изолати със стойности на МИС над настоящите 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.

Преобладаващата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и поради това е желателно да се търси информация за локална резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси експертна консултация, когато локалната честота на резистентност е такава, че ползата от приложението на продукта поне при някои видове инфекции е под въпрос.

Обичайно чувствителни видове
Аеробни грам-положителни бактерии
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> метицилин чувствителен
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococci</i> , група C и G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аеробни грам-отрицателни бактерии
<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>
Анаеробни бактерии
<i>Peptostreptococcus</i>
Други
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>



<u>Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем</u>
<u>Аеробни грам-положителни бактерии</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> метицилин резистентен# Коагулаза негативен <i>Staphylococcus spp</i>
<u>Аеробни грам-отрицателни бактерии</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Анаеробни бактерии</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Наследствено резистентни щамове</u>
<u>Аеробни грам-положителни бактерии</u>
<i>Enterococcus faecium</i>

Много е вероятно метицилин-резистентни *S. aureus* е 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 слаб 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 свързват със серумните протеини. Средният обем на разпределение на левофлоксацин е около 100 l след еднократни или многократни дози от 500 mg, и показва широко разпределение в телесните тъкани.

Проникване в тъканите и телесните течности

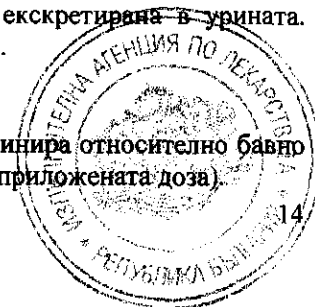
Доказано е, че левофлоксацин прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), простатната тъкан и урината. Въпреки това, левофлоксацин има лоша проникваемост в цереброспиналната течност.

Биотрансформация

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

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение на левофлоксацин, той се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6 - 8 часа). Екскрецията е основно през 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 големи различия във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага взаимозаменяемост на пероралния и интравенозния път.

Линейност

Левофлоксацин притежава линейна 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. При влошаване 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 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

Лица в старческа възраст

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

Полови разлики

Отделни анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови различия във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма доказателства, че тези полови разлики 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 при еднократна доза, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Левофлоксацин не предизвиква нарушения на фертилитета или репродуктивната функция при плъхове и единственият му ефект върху ембрионите е забавяне на съзряването като резултат от токсичност при майката.

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

Проучвания при мишки показват, че левофлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. Левофлоксацин не показва никакъв генотоксичен потенциал при фотомутагенен анализ и намалява развитието на тумора при проучване за фотоканцерогенност.

Както и останалите флуорохинолони, левофлоксацин оказва ефекти върху хрущялите (образуване на шупли и кучини) при плъхове и кучета. Тези находки са по-изразени при млади животни.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Повидон
Кросповидон (Тип-Б)
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза Е5
Талк
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 400
Жълт железен оксид (Е172)
Червен железен оксид (Е172)

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 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в PVC/алуминиеви блистери.

Таблетките от 500 mg се предлагат в опаковки от 1, 2, 5, 7, 10, 30, 50, 200 и 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20110532

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

Дата на първо разрешаване: 15.09.2011 г.

Дата на последно подновяване: 09.08.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2021 г.

