

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флокси 500 mg филмирани таблетки
Floxi 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

С цвят на праскова, капсуловидна, двойно-изпъкнала, филмирана таблетка. Релефно означение "ML" и "63" от двете страни на делителната черта на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Левофлоксацин е антибактериално лекарство от групата на флуорохинолоните, с широк спектър на действие. Предназначен е за лечение на леки и умерено тежки инфекции при възрастни, когато инфекциите са предизвикани от чувствителни на левофлоксацин микроорганизми:

- остър бактериален синусит;
- бактериално обостряне на хроничен бронхит;
- придобита извънболнична пневмония;
- пиелонефрит и усложнени инфекции на уринарния тракт (вж. т. 4.4);
- хроничен бактериален простатит;
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
- неусложнен цистит (вж. т. 4.4);
- инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. т. 4.4).

При предписване на Флокси, трябва да се имат предвид националните и/или локални насоки, за правилно прилагане на флуорохинолони.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

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

Продължителност на лечението

Продължителността на терапията се определя, от хода на заболяването. Като минимум антибиотична терапия, прилагането на левофлоксацин продължава минимум от 48 до 72 часа след установяване унищожаването на бактериалната инфекция или пациентът стане афебрилен. Ако лечението с левофлоксацин е започнато с парентерално приложение (за пациенти, за които пероралното приемане е неподходящо), винаги е възможно да се премине

| | |
|--|----------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20200141 |
| Разрешение № | BG/ML/MP-51435 |
| Одобрение № | 26-08-2020 |



на перорален прием, в зависимост от състоянието на пациента. Перорално и парентерално могат да се прилагат еднакви дози, предвид биоеквивалентността на левофлоксацин (вж точка 5.2).

Начин на приложение

Филмираните таблетки Флокси се поглъщат цели, без да се раздробяват, с достатъчно количество течност. Могат да бъдат приемани по време на хранене или между отделни хранения. Флокси се приема поне два часа преди или след приемане на железни соли, антиацидни средства или сукралфат, поради възможността за понижаване на абсорбцията (вж. точка 4.5).

Дозировка

За Флокси могат да се препоръчат следните дозировки:

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

| Показания | Дневен режим на дозировка (в зависимост от тежестта на заболяването) | Продължителност на лечението |
|--|---|------------------------------|
| Остър бактериален синусит | 500 mg веднъж дневно | 10 – 14 дни |
| Бактериално обостряне на хроничен бронхит | 500 mg веднъж дневно | 7 – 10 дни |
| Придобита извънболнична пневмония | 500 mg веднъж или два пъти дневно | 7 – 14 дни |
| Пиелонефрит | 500 mg веднъж дневно | 7 – 10 дни |
| Усложнени инфекции на уринарния тракт | 500 mg веднъж дневно | 7 – 14 дни |
| Хроничен бактериален простатит | 500 mg веднъж дневно | 28 дни |
| Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани | 500 mg веднъж дневно или два пъти дневно | 7 – 14 дни |
| Неусложнен цистит | 250 mg веднъж дневно | 3 дни |
| Инхалационен антракс | 500 mg веднъж дневно | 8 седмици |

Дозировка при пациенти с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)

| | Режим на дозиране | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | 250 mg на 24 часа | 500 mg на 24 часа | 500 mg на 12 часа |
| Креатининов клирънс | 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 НАПД) ¹ | След което: 125 mg/ 48 часа | След което: 125 mg/24 часа | След което: 125 mg/24 часа |

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

Дозировка при пациенти, с нарушена чернодробна функция



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

Дозировка при пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата, освен ако няма налични данни за нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4, подточка Удължаване на QT интервала).

Педиатрична популация

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

4.3. Противопоказания

Флокси не трябва да се използва в следните случаи:

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

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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.

Метицилин – резистентен Staphylococcus aureus (MRSA)

Терапията с Левофлоксацин, не е ефективна при инфекции, причинени от MRSA (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства), тъй като е вероятно MRSA да имат ко-резистентност към флуорохинолони, в това число и левофлоксацин. Необходима е комбинирана терапия с продукт, одобрен за лечение на инфекции с MRSA.



Тендинит и тендо руптури

В редки случаи на терапия с хинолони, е възможно да възникне тендинит, който може да доведе до руптура на Ахилесовото сухожилие. Рискът от тендинит и руптура на сухожилието е повишен, при пациенти в старческа възраст (над 60 години), при пациенти, приемащи дневни дози от 1000 mg или едновременна терапия с кортикостероиди. В случай, че се подозира тендинит, лечението с левофлоксацин, незабавно трябва да се преустанови и да се приложи адекватна терапия от лекуващия специалист (напр. имобилизация), на засегнатото сухожилие.

Заболявания, свързани с Clostridium difficile

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

Пациенти с предразположение към припадъци

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

Пациенти с дефицит на глюкозо – 6 – фосфат дехидрогеназа

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

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Тъй като левофлоксацин се екскретира основно през бъбреците, при пациенти с нарушена бъбречна функция, дозата на Флокси, трябва да се коригира.

Реакции на свръхчувствителност

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

Хипогликемия

Както и при всички хинолони се съобщава за хипогликемия, обикновено при пациенти с диабет получаващи съпътстваща терапия с перорален хипогликемичен агент (напр. глибенкламид) или с инсулин. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.8).

Предпазване от фотосенсибилизация

При лечение с левофлоксацин, фотосенсибилизацията е много рядко срещана, въпреки това, се



препоръчва, пациентите да не се излагат без необходимост, на силна слънчева светлина или на изкуствено УВ лъчение (напр. кварцова лампа, солариум).

Пациенти лекувани с антагонисти на витамин К

При пациенти лекувани с Флокси комбиниран с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), е възможно увеличаване на показателите на кръвосъсирване (коагулационните тестове – РТ/INR) и/или кървене. Поради това е необходимо системно проверяване на тези показатели (вж. точка 4.5).

Психотични реакции

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

Удължаване на QT-интервала

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

- вроден синдром на удължен QT – интервал;
- съпътстващо лечение с лекарства, които е известно, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици);
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалемия, хипомагнезиемия);
- пациенти в старческа възраст;
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия) (вж. точки 4.2 и 4.5, 4.8 и 4.9).

Периферна невропатия

Съобщава се за сензорна или сензо-моторна периферна невропатия при пациенти, приемащи флуорохинолони, включително левофлоксацин, която може да бъде с бързо начало. В случай, че пациентът получи такива симптоми на невропатия, лечението с левофлоксацин трябва да се преустанови, с цел предотвратяване развитието на необратими явления.

Опиати

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

Хепатобилиарни нарушения

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

Обостряне на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, имат невромускулно блокиращо действие и могат да обострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Постмаркетингови свирозни нежелани реакции, включващи смърт и необходимост от поддържане на дишането, са



съобщавани при флуорохинолони, използвани при пациенти с 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.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху Флокси

Железни соли, антиацидни средства съдържащи магнезий и алуминий

Едновременното приемане на Флокси с железни соли или антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, значително понижава неговата абсорбция. Препоръчва се лекарствените продукти, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони, като железни соли, както и магнезий и алуминий съдържащи антиацидни средства, да не се приемат по-рано от 2 часа преди или след приложение на Флокси филмирани таблетки. Няма данни за взаимодействия с калциев карбонат.

Сукралфат

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

Теофилин, фенбуфен и други подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства

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

Пробенецид и циметидин

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

Друга важна информация

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



Влияние на Флоркси върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

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

Антагонисти на витамин К

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

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

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

Друга съществена информация

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

Други форми на взаимодействие

Хранене

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

Взаимодействие с лабораторните и диагностични тестове

При бактериологично диагностициране на туберкулоза, левофлоксацин може да инхибира растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и поради това да се получат фалшиво отрицателни резултати.

Пациенти, приемащи левофлоксацин, могат да дадат фалшиво положителни резултати при определяне на опиати в урината. За потвърждаване на положителните резултати, е необходимо провеждане на по-специфични тестове.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на левофлоксацин при бременни жени. Репродуктивните проучвания при животни, не дават повод за конкретни съмнения.

Въпреки това, поради липса на данни при хора обаче, както и поради факта, че проучванията върху животни показват риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от страна на флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (вж. точка 4.3 и 5.3).

Кърмене



Флокси е противопоказан при кърмещи жени. Поради липса на данни при хора обаче, както и поради факта, че проучванията върху животни показват риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от страна на флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при кърмещи жени (вж. 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

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA.

Честотите на нежеланите реакции са дефинирани, като:

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

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

В рамките на всяка честотна група, нежеланите реакции са представени в низходящ ред, в зависимост от тяхната тежест.

| Системо-органен клас (MedDRA) | Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$) | Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$) | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|---|-----------------------------------|---|---|--|
| Инфекции и паразитози | | Гъбични инфекции, включително инфекции с кандида патогенна резистентност. | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Левкопения, еозинофилия | Тромбоцитопения, неутропения | Панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия |
| Нарушения на имунната система | | | Аниоедем, свръхчувствителност (вж. точка 4.4) | Анафилактичен шок (вж. точка 4.4) ^a Анафилаксия ^a |



| Системо-органен клас (MedDRA) | Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$) | Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$) | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--|--|---|
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Анорексия | Хипогликемия, особено при диабетици (вж. точка 4.4) | Хипергликемия, хипогликемична кома (вж. точка 4.4) |
| Психични нарушения | Безсъние | Тревожност, състояние на обърканост, нервност* | Много редки: Психотични реакции (напр. с халюцинации, параноя), депресия, възбуда, ярки сънища, кошмари; | Психотични нарушения със самозастрашаващо поведение, включително суицидни мисли и поведение (вж. точка 4.4). |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяност | Сънливост, тремор, дисгеузия | Конвулсия (вж точки 4.3 и 4.4), парестезия | Сензорна или сензорно-моторна периферна невропатия (вж. точка 4.4), параосмия, включително аносмия, дискинезия, екстрапирамидни нарушения, агеузия, синкоп |
| Нарушения на очите | | С неизвестна честота: | Зрителни смущения като замъглено зрение (вж. точка 4.4) | Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4), увеит |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Световъртеж | Тинитус | Загуба на слуха, нарушен слух |
| Сърдечни нарушения | | | Тахикардия, палпитации | Камерна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест, камерна аритмия и „torsades de pointes“ (съобщава се предимно при пациенти с риск от удължаване на QT интервала), удължен QT интервал на електрокардиограмата (вж. точки 4.4 и 4.9) |



| Системо-органен клас (MedDRA) | Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$) | Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$) | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|---|---|--|--|--|
| Съдови нарушения | Само за IV форма: флебит | | Хипотония | |
| Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения | | Диспнея | | Бронхоспазъм, алергичен пневмонит |
| Стомашно - чревни нарушения | Диария, гадене, повръщане | Абдоминална болка, диспепсия, флатуленция, констипация | | Хеморагична диария, която в много редки случаи може да е показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вж. 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 тежка чернодробна недостатъчност, са докладвани при пациенти на левофлоксацин, особено при пациенти с тежки съпътстващи заболявания (вж. точка 4.4), хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^b | | Обрив, сърбеж, уртикария, хиперхидроза | | Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4), левкоцитокластен васкулит, стоматит |
| Нарушения на мускулно - скелетната система и съединителната тъкан | | Артралгия, миалгия | Нарушения на сухожилията (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), включително тендинит (напр. тендинит на Ахилесовото сухожилие), мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж. | Рабдомиолиза, руптура на сухожилие (напр. на ахилесовото сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4) - тази нежелана реакция може да настъпи в рамките на 48 часа от началото на лечението и може да бъде била- билатерална), руптура на сухожилие на мускулна руптура артрит |



| Системо-органен клас (MedDRA) | Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$) | Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$) | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|--|--|---|--|--|
| | | | точка 4.4) | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Повишен креатинин в кръвта | Остра бъбречна недостатъчност (дължаща се например на интерстициален нефрит) | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | <i>Само за i.v. форма:</i> Реакции на мястото на инфузия (болка, зачервяване) | Астения * | Пирексия | Болка (включително болка в гръдния кош, гърба и крайниците) |

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

^b Лигавично-кожни реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

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

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

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



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

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

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

Механизъм на действие

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

Механизъм на резистентност

Главният механизъм на резистентност се дължи на gyr-A мутация, засягаща двете топоизомеразы тип II, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност като бариери на пропускливостта (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми за ефлукс, могат също да повлияят на чувствителността спрямо левофлоксацин.

In vitro се наблюдава, кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие, обикновено липсва кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални агенти.

Гранични стойности

Препоръчаните от EUCAST гранични стойности на MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от средно чувствителните организми и средночувствителните от резистентните организми, са представени в таблицата по-долу:

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

| ПАТОГЕН | ЧУВСТВИТЕЛЕН | РЕЗИСТЕНТЕН |
|---|--------------|-------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | | |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | | |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | | |
| <i>Streptococcus spp.</i> | | |
| Видово несвързани гранични стойности ⁴ | | |
| <i>S. pneumoniae</i> ¹ | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>H. influenzae</i> ^{2,3} | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| <i>M. catarrhalis</i> ³ | | |

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/ml) 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 S/I граничната стойност, са много редки или все още не е съобщавано за такива. Тестове за идентификация и антимикробна чувствителност на всеки подобен изолат трябва да се повторят и ако резултатът бъде потвърден, изолатът се изпраща в референтна лаборатория. До доказване на клиничния отговор на потвърдени изолати с MIC стойности над последните резистентни гранични стойности (в курсив) те трябва да се считат 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.



Антибактериален спектър

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

| |
|--|
| Обичайно чувствителни видове |
| Аеробни грам – положителни бактерии <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> метицилин чувствителен <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococci, групи C и G</i> <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>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| Видове, при които придобитата резистентност, може да се окаже проблем |
| Аеробни грам – положителни бактерии <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> - метицилин резистентен* <i>Staphylococcus coagulase spp</i> – коагулаза-негативен метицилин резистентен |
| Аеробни грам – отрицателни бактерии <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter agglomerans</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* да имат корезистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин.

Допълнителна информация

При нозокомиални инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* или метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA), може да се наложи комбинирана терапия.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение, левофлоксацин се резорбира бързо и почти напълно, като дава максимална серумна концентрация в рамките на 1,3 часа. Абсолютната бионаличност е приблизително 100%.

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

Разпределение

Приблизително 30 – 40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини. Многократно прилагане на 500 mg левофлоксацин веднъж дневно, показва незначителна акумулация. При прилагане на дози 500 mg левофлоксацин два пъти дневно, се установява ограничено, но предвидимо кумулиране. Равновесие се достига в рамките на 3 дни.

Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100:1 след еднократна и многократни дози от 500 mg, и показва широко разпределение в телесните тъкани.

Проникване в тъканите и телесните течности

Проникване в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност (ЕПТ)

C_{max} на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и епителна покривна течност, след перорален прием на 500 mg са съответно 8,3 $\mu\text{g/g}$ и 10,8 $\mu\text{g/ml}$, съответно в съотношение на проникване в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност, спрямо серума – от 0,9 до 1,8 и от 0,8 до 3. Те се достигат приблизително 1 час след приема.

Проникване в белодробната тъкан

C_{max} на левофлоксацин в белодробната тъкан, след перорален прием на 500 mg е приблизително 11,3 $\mu\text{g/g}$ и се достига за период от 4 до 6 часа, след приема. Концентрациите в белите дробове, значително надвишават концентрациите в плазмата.

Проникване в течността на кожни мехури

C_{max} на левофлоксацин в течността на мехур, достига 4,0 и 6,7 $\mu\text{g/ml}$. Тези концентрации се достигат в период от 2 – 4 часа, след прием на 500 mg (един или два пъти дневно).



на 3 дни.

Проникване в костната тъкан

Левифлоксацин има добра проникваща способност в кортикалната и спонгиозна тъкан и в бедрените кости, като съотношението кост/плазма е 0,1 – 3. C_{max} на проникване в костите, се достига за около 2 часа.

Проникване в цереброспиналната течност

Левифлоксацин има слаба проникваща способност в цереброспиналната течност.

Проникване в простатната тъкан

След перорален прием на левифлоксацин 500 mg, веднъж дневно в продължение на три дни, средните стойности на концентрацията на левифлоксацин в простатната тъкан са: 8,7 $\mu\text{g/g}$, 8,2 $\mu\text{g/g}$, 2,0 $\mu\text{g/g}$ – респективно за 2, 6 и 24 часа; средното съотношение на концентрациите простата/плазма е било 1,84.

Концентрация в урината

Средната концентрация на левифлоксацин в урината, 8 – 12 часа, след единична перорална доза от съответно 150 mg, 300 mg или 600 mg са съответно: 44 mg/L, 91 mg/L и 200 mg/L.

Биотрансформация

Левифлоксацин се метаболизира в много малка степен. Негови метаболити са дезметил левифлоксацин и левифлоксацин N-оксид, те представляват < 5% от дозата, която се екскретира в урината. Левифлоксацин е стабилен стереохимично, не подлежи на хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение на левифлоксацин, 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 левифлоксацин след единична доза от 500 mg е $175 \pm 29,5$ ml/min

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

Връзка Фармакокинетика – Фармакодинамика

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

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левифлоксацин се повлиява при бъбречни увреждания. С понижаване на бъбречната функция, бъбречната елиминация и клирънс се понижават, а елиминационния полуживот се удължава, както е описано по-долу в таблицата:

| | | | |
|--------------------|------|---------|---------|
| Cl_{CR} (ml/min) | < 20 | 20 - 40 | 50 – 80 |
| Cl_R (ml/min) | 13 | 26 | 57 |



| | | | |
|---------------|----|----|---|
| $T_{1/2}$ (h) | 35 | 27 | 9 |
|---------------|----|----|---|

Пациенти в старческа възраст

Кинетиката на левофлоксацин при млади и възрастни индивиди, не се различава значително, с изключение на разликите, свързани с креатининовия клирънс.

Разлики между половете

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

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

Левофлоксацин не индуцира генни мутации в бактериални 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 vivo* тестове (микронуклеарни, размяна на сестрински хроматиди, непредвиден синтез на ДНК, доминантни летални тестове) не показват никакъв генотоксичен потенциал.

Проучвания 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

Флокси 500 mg филмирани таблетки

Таблетно ядро:

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Кросповидон тип А

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 400

Полисорбат 80 (Е 433)

Жълт железен оксид (Е 172)

Червен железен оксид (Е 172)



6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Флокси 500 mg филмирани таблетки

PVC/PVDC/Al блистери, съдържащи 5 или 7 филмирани таблетки. Един блистер, с листовка за пациента, в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. "Пейо К. Яворов" № 44, ет. 1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2020

