

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фовелид 250 mg филмирани таблетки
Fovelid 250 mg film-coated tablets
Фовелид 500 mg филмирани таблетки
Fovelid 500 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2020.0161 / 62
Разрешение №	67783-У, 07-02-2025
ЗГ/МА/МР	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Фовелид 250 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg левофлоксацин (levofloxacin), като левофлоксацин хемихидрат (as levofloxacin hemihydrate).

Фовелид 500 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg левофлоксацин (levofloxacin), като левофлоксацин хемихидрат (as levofloxacin hemihydrate).

Помощни вещества с известно действие

Фовелид 250 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 0,02 mg сънсет жълто алуминиев лак (E110).

Фовелид 500 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 0,038 mg сънсет жълто алуминиев лак (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Фовелид 250 mg филмирани таблетки са розови, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта, с размери 13,7 x 6,7 mm и дебелина 3,8 mm.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Фовелид 500 mg филмирани таблетки са оранжеви, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта, с размери 19,3 x 7,8 mm и дебелина 5,0 mm.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фовелид е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.1 и 4.4):

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



Фовелид трябва да се използва при споменатите по-долу инфекции, само когато употребата на други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за лечение на тези инфекции, се счита за неподходяща.

- Остър бактериален синусит
- Остри екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит
- Пневмония, придобита в обществото
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани.
- Неусложнен цистит (вж. точка 4.4).

Фовелид 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

Фовелид таблетки се прилагат веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и от чувствителността на предполагаемия патогенен причинител. Фовелид таблетки може също да се използва за завършване на курса на лечение при пациенти, показали подобрене при начално лечение с интравенозен левофлоксацин; поради биоеквивалентността на парентералната и пероралната форма може да се използва същата доза.

Дозировка

Могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране на Фовелид:

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
Остри бактериални екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Пневмония, придобита в обществото	500 mg веднъж или два пъти	7 – 14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Усложнени инфекции на меките тъкани	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
Инхалаторен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

Специални популации

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



	Дозова схема		
	250 mg/24 h	500mg/24 h	500 mg/12 h
Креатининов клирънс	<i>първа доза: 250 mg</i>	<i>първа доза: 500 mg</i>	<i>първа доза: 500 mg</i>
50 – 20 ml/min	<i>след това: 125 mg/24 h</i>	<i>след това: 250 mg/24 h</i>	<i>след това: 250 mg/12 h</i>
19 – 10 ml/min	<i>след това: 125 mg/48 h</i>	<i>след това: 125 mg/24 h</i>	<i>след това: 125 mg/12 h</i>
< 10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) ¹	<i>след това: 125 mg/48 h</i>	<i>след това: 125 mg/24 h</i>	<i>след това: 125 mg/24 h</i>

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.

Популация в 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

Фовелид е противопоказан при деца и юноши (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Фовелид 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 може да се приемат по време на хранене или между храненията. Фовелид 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 лекарствени форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи 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 използват:

- при пациенти, свръхчувствителни към левофлоксацин или други хинолони, или някои 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.)

Риск от резистентност

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 метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), освен ако лабораторни резултати потвърдят чувствителност на микроорганизма спрямо левофлоксацин (и препоръчваните обикновено антибактериални средства за лечение на инфекции с MRSA са счестени за неподходящи).

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

Резистентността спрямо флуорохинолони на *E. coli* – най-честия патоген, свързан с инфекции на пикочните пътища – варира в рамките на Европейския съюз. Препоръчва се лекарите да вземат предвид локално преобладаващата резистентност спрямо флуорохинолони при *E. coli*.

Инхалаторен антракс: употребата при хора се основава на данни за чувствителността на *Bacillus anthracis in vitro* и на експериментални данни при животни, заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международните консенсусни документи за лечение на антракс.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много, системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи 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 бъдат посъветвани да се свържат с лекаря, предписал лекарството, за съвет.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничават 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, получаващи левофлоксацин в дневни дози 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.

Миоклонус

Съобщавани са случаи на миоклонус при пациенти, приемащи левофлоксацин (вж. точка 4.8). Рискът от миоклонус се повишава при по-възрастни пациенти и при пациенти с бъбречно увреждане, ако дозата на левофлоксацин не се коригира според креатининовия клирънс. Левофлоксацин трябва да се прекрати незабавно при първата поява на миоклонус и да се започне подходящо лечение.

Заболявания, свързани с Clostridium difficile

Диарията, 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* (*Clostridium difficile*-associated disease, 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 тази диагноза да се вземе предвид 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. Лекарствените продукти, потискащи перисталтиката, са противопоказани в тази клинична ситуация.

Пациенти, предразположени към гърчове

Хинолоните могат да снижат гърчовия праг и да предизвикат гърчове. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и, както при другите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към гърчове или на съпътстващо лечение с активни вещества, които снижават церебралния гърчов праг, като теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни гърчове (вж. точка 4.8) лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати.

Пациенти с недостиг на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Пациентите с латентен или изявен недостиг на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна активност може да са предразположени към хемолитични реакции, когато са на лечение с хинолонови антибактериални средства. Затова ако при такива пациенти трябва да се използва левофлоксацин, е необходимо да се следи за евентуална поява на хемолиза.

Пациенти с бъбречно увреждане

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



Реакции на свръхчувствителност

Левифлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога след началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат с лекаря си или с лекар от спешна помощ, който да предприеме подходящи спешни мерки.

Тежки кожни нежелани реакции

При употреба на левифлоксацин са съобщавани 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 (вж. точка 4.8). При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежките кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на левифлоксацин трябва да се преустанови незабавно и да се обмисли алтернативно лечение. Ако при употребата на левифлоксацин пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS, TEN или DRESS, при този пациент не трябва да се започва отново лечение с левифлоксацин, в който и да било момент.

Дисгликемия

Както при всички хинолони, са съобщавани нарушения в кръвната захар, включващи както хипогликемия, така и хипергликемия, обикновено при пациенти с диабет, приемащи съпътстващо лечение с перорално хипогликемично средство (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно наблюдение на стойностите на кръвната захар (вж. точка 4.8).

Лечението с Фовелид трябва да бъде прекратено незабавно, ако пациента докладва за изменение в кръвната захар и трябва да се обмисли алтернативна нехинолонова терапия.

Предпазване от фоточувствителност

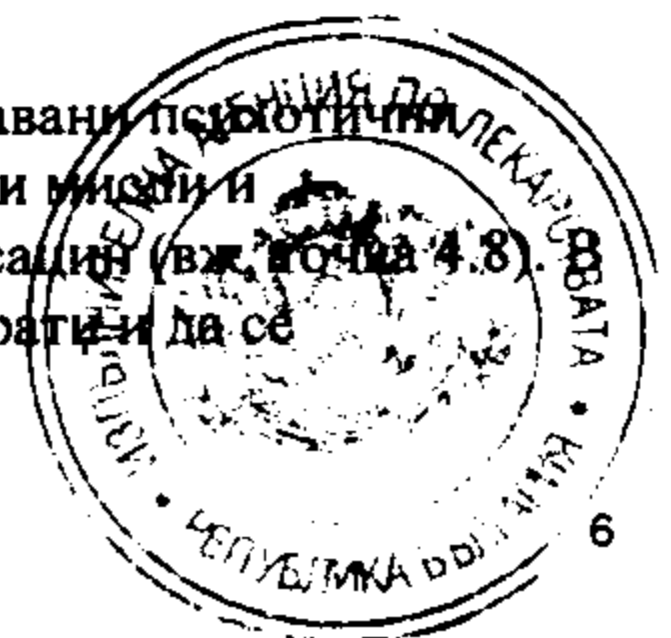
При левифлоксацин е съобщавана фоточувствителност (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да не се излагат без нужда на силна слънчева светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа, солариум) по време на лечението и 48 часа след прекратяването му с цел предпазване от фоточувствителност.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Поради възможното повишаване на показателите на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кръвене при пациенти, лекувани с левифлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), е необходимо да бъдат наблюдавани, когато тези лекарства се прилагат едновременно (вж. точка 4.5).

Психотични реакции

При пациенти, приемащи хинолони, в това число левифлоксацин, са съобщавани психотични реакции. В много редки случаи такива реакции са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение, понякога само след единична доза левифлоксацин (вж. точка 4.8). В случай че пациентът развие тези реакции, левифлоксацин трябва да се прекрати и да се



предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се използва при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психично заболяване.

Удължаване на QT-интервала

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

- вроден синдром на удължен QT-интервал
 - едновременна употреба на лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. антиаритмици от клас IA и III, 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 може да са по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc-интервала. Поради това е необходимо повишено внимание при употребата на флуорохинолони, включително левофлоксацин, при тези популации. (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 парестезия, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. Пациентите на лечение с 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 основни 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, потъмняване на урината, пруритус или болезнен корем.

Обостряне на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, притежават действие, блокиращо невромускулната проводимост, и могат да обострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Употребата на флуорохинолони при пациенти с миастения гравис е била придружена от постмаркетингови съобщения за сериозни нежелани лекарствени реакции, включително смърт и необходимост от поддържане на дишането. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с известна анамнеза за миастения гравис.

Зрителни нарушения

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

Суперинфекция



Употребата на левофлоксацин, особено продължителната, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Ако по време на лечението се появи суперинфекция, трябва да се предприемат подходящи мерки.

Интерференция с лабораторни изследвания

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, установяването на опиати в урината може да покаже фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо потвърждение на положителните резултати от скрининга за опиати с по-специфичен метод.

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

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 аортата 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. синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

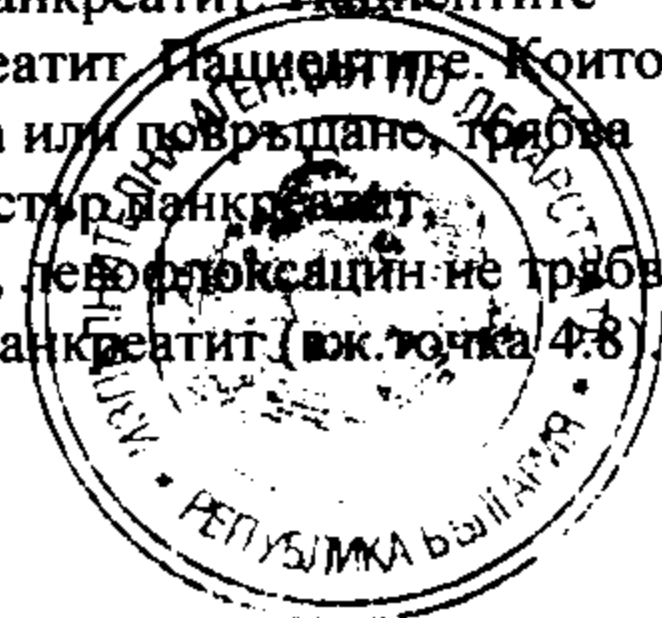
Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

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

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.

Остър панкреатит

При пациенти, приемащи левофлоксацин, може да се наблюдава остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит. Пациентите, които имат гадене, неразположение, коремни дискомфорт, остра коремна болка или повръщане, трябва да бъдат подложени на незабавна медицинска оценка. Ако се подозира остър панкреатит, употребата на левофлоксацин трябва да се преустанови; ако се потвърди, левофлоксацин не трябва да се започва наново. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за панкреатит (вж. точка 4.8).



Нарушения на кръвта

Костномозъчна недостатъчност, включително левкопения, неутропения, панцитопения, хемолитична анемия, тромбоцитопения, апластична анемия или агранулоцитоза, може да се развие по време на лечението с левофлоксацин (вж. точка 4.8). При съмнение за някое от тези нарушения на кръвта трябва да се следи кръвната картина. В случай на абнормни резултати, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с левофлоксацин.

Фовелид съдържа сънсет жълто, което може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху Фовелид

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

Абсорбцията на левофлоксацин е значително намалена, когато левофлоксацин таблетки се прилага едновременно с железни соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиацитиди или диданозин (само лекарствени форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи средства). Изглежда, че едновременното приложение на флуорохинолони с мултивитамици, съдържащи цинк, намалява тяхната перорална абсорбция. Препоръчва се препаратите, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли, цинкови соли магнезий- или алуминий-съдържащи антиацитиди или диданозин (само лекарствени форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи средства), да не бъдат приемани до 2 часа преди или след приложението на Фовелид таблетки (вж. точка 4.2). Калциевите соли оказват минимален ефект върху пероралната абсорбция на левофлоксацин.

Сукралфат

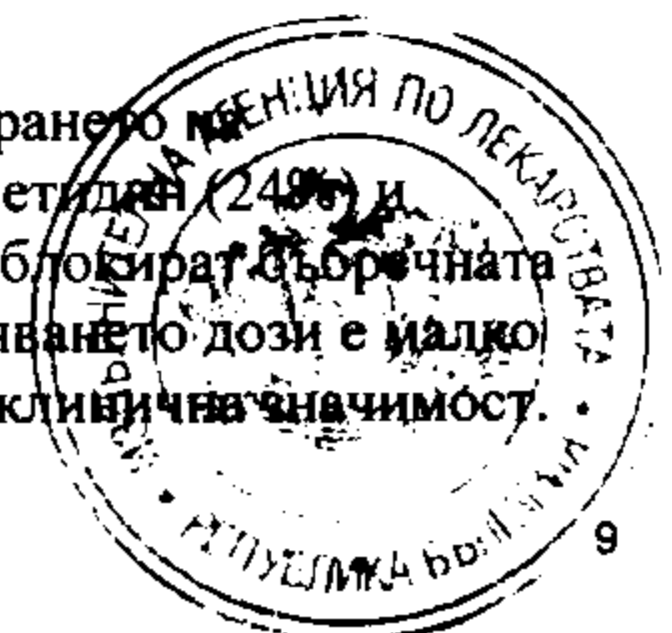
Бионаличността на левофлоксацин таблетки намалява значително, когато се прилагат едновременно със сукралфат. Ако пациентите трябва да приемат и сукралфат, и Фовелид, най-добре е да приемат сукралфат 2 часа след приложението на Фовелид таблетки (вж. точка 4.2).

Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства

По време на клинично проучване не са били установени фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Въпреки това може да настъпи изразено снижаване на церебралния гърчов праг при едновременно приложение на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други средства, които снижават гърчовия праг. Концентрациите на левофлоксацин са били с около 13% по-високи при наличие 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 дължи на способността на тези две лекарства да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Въпреки това при изпитваните в проучването дози е малко вероятно да бъдат установени статистически значими кинетични разлики с 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 приложима информация

При клинични фармакологични проучвания е показано, че фармакокинетиката на левофлоксацин не е засегната в клиничнозначима степен, когато левофлоксацин се прилага заедно със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефект на Фовелид върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

Времето на полуживот на циклоспорин се удължава с 33%, когато се прилага заедно с левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Съобщавани са повишени показатели на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кървене, което може да бъде тежко, при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин.) Поради това е необходимо показателите на коагулационните тестове да бъдат наблюдавани при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К (вж. точка 4.4).

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

Левофлоксацин, подобно на останалите флуорохинолони, трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. антиаритмици от клас IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4 „Удължаване на QT-интервала“).

Друга приложима информация

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

Други форми на взаимодействие

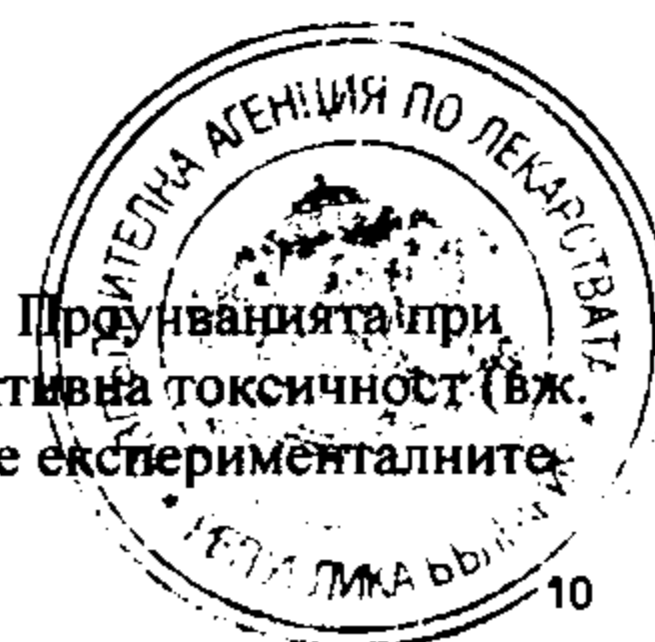
Храна

Няма клинично значимо взаимодействие с храна. Затова Фовелид таблетки 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 преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. 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 използва при бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Фовелид е противопоказан при кърмачки. Има недостатъчна 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 не трябва да се използва при кърмачки (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

Фовелид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани лекарствени реакции (напр. замаяност/вертиго, сънливост, зрителни смущения) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и да реагират, поради което е възможно да възникне опасност в ситуации, при които тези способности са от особена важност (напр. шофиране или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични проучвания при повече от 8 300 пациенти, както и от продължителен постмаркетингов опит.

Честотите са дефинирани съобразно 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).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица с нежелани реакции

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		Гъбични инфекции, включително инфекция с Candida Резистентност на инфекциозния патоген		



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)
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения Еозинофилия	Тромбоцитопения Неутропения	Костномозъчна недостатъчност, включително апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувствителн ост (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок ^a Анафилактоиден шок ^a (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти с диабет (вж. точка 4.4)	Хипергликемия Хипогликемична кома (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Психични нарушения*	Безсъние	Тревожност Състояние на обърканост Нервност	Психотични реакции (напр. с халюцинации, параноя) Депресия Ажитация Необичайни сънища Кошмари Делириум	Психотични нарушения със самозастрашаващо поведение, включващи суицидна идеация или опит за самоубийство (вж. точка 4.4). Мания
Нарушения на нервната система*	Главоболие Замаяност	Сомнолентност Треперене Дисгеузия	Конвулсия (вж. точки 4.3 и 4.4) Парестезия, Нарушение на паметта	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Периферна сензорна моторна невропатия (вж. точка 4.4). Миоклонус



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)
				Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапирамидно нарушение Агеузия Синкоп Доброкачествена вътречерепна хипертония
Нарушения на очите*			Зрителни смущения като замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4), увеит
Нарушения на ухото и лабиринта*		Вертиго	Тинитус	Загуба на слуха Нарушен слух
Сърдечни система**			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- интервала) Удължен QT- интервал при електрокардиограм а (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови система**	<i>Отнася се само за интравенознат а лекарствена форма: Флебит</i>		Хипотония	
Респираторни, гърдни и		Диспнея		Бронхоспазъм



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)
медиастинални система				Алергичен пневмонит
Стомашно- чревни храненето	Диария Повръщане Гадене	Коремна болка Диспепсия Флатуленция Запек		Диария – хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Панкреатит
Хепатобилиарна и система	Повишени чернодробни ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки основни заболявания (вж. точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^б		Екзантема Пруритус Уртикария Хиперхидроза	Лекарствени реакции 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 (вж. точка 4.4) Левкоцитокластен васкулит Стоматит Хиперпигментация на кожата
Нарушения на мускулно- скелетната		Артралгия Миалгия	Нарушение на сухожилията (вж. точки 4.3 и 4.4),	Рабдомиолиза Руптура на сухожилие (напр.



Системо- органичен 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)
система и съединителната тъкан*			включително тендинит (напр. на ахилесовото сухожилие) Мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4)	на ахилесовото сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4) Руптура на лигамент Руптура на мускул 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*	<i>Отнася се само за интравенозната лекарствена форма: Реакция на мястото на инфузия (болка, зачервяване)</i>	Астения	Висока температура	Болка (включително болка в гърба, гърдния кош и крайниците)

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

^b Кожно-лигавични 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.

*Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много, системо-органични класове и сетива (включително реакции като тендинит, руптура 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).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Според проучванията за токсичност при животни или клинично-фармакологичните проучвания, проведени със супратерапевтични дози, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране на Фовелид таблетки, са симптоми от страна на централната нервна система като обърканост, замаяност, нарушения на съзнанието и конвулсивни гърчове, удължаване на QT-интервала, както и стомашно-чревни реакции като гадене и лигавични ерозии.

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

В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Поради възможността за удължаване на QT-интервала трябва да се извършва наблюдение на ЕКГ. Могат да бъдат прилагани антиациди за предпазване на стомашната лигавица. Хемодиализата, включително 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: антибактериални хинолони, флуорохинолони, АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетично антибактериално средство от клас флуорохинолони и е S (-) енантиомерът на рацемичното активно вещество офлоксацин.

Механизъм на действие

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

Съотношение ФК/ФД

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

Механизъм на резистентност



Резистентност към левофлоксацин се придобива чрез поетапен процес на таргетни мутации и на двете топоизомеразы тип II, ДНК-гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност като пропускливост на бариерите (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми за ефлукс, също могат да окажат влияние върху чувствителността към левофлоксацин.

Наблюдавана е 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 Европейския комитет по микробна лекарствена чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за граничните стойности на MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от чувствителните микроорганизми с повишена експозиция и чувствителните микроорганизми с повишена експозиция от резистентните организми, са представени по-долу в таблицата за тестване на MIC (mg/L).

Клинични гранични стойности на EUCAST за MIC за левофлоксацин (Версия 10.0, 2020-01-01):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacterales	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Coagulase-negative staphylococci</i>	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus groups A, B, C, G</i>	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/L	> 0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola and urinae</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
PK-PD (Видово несвързани) гранични стойности	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
1: Само неусложнени инфекции на пикочните пътища		
2: Чувствителността може да се заключи от чувствителността към ципрофлоксацин		

Честотата на резистентност за определени видове може да варира в зависимост от географската област и във времето, 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 местната честота на резистентност е такава, че ползата от ~~оредството~~ донес при някои видове инфекции е под въпрос.

Обичайно чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни бактерии



Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus метицилин-чувствителни
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-резистентни*
Коагулаза негативни *Staphylococcus spp*

Аеробни Грам-отрицателни бактерии

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

Анаеробни бактерии



Bacteroides fragilis

Наследствено резистентни щамове

Аеробни Грам-положителни бактерии

Enterococcus faecium

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложеният левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно, а пиковите плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 – 2 часа. Абсолютната бионаличност е 99 – 100%.

Храната има слаб ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Условия на стационарно състояние се достигат в рамките на 48 часа след схема на прилагане 500 mg веднъж или два пъти дневно.

Разпределение

Приблизително 30 – 40% левофлоксацин се свързва със серумните протеини.

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

Проникване в тъканите и телесните течности

Установено е, че левофлоксацин прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), тъканта на простатата и урината. Левофлоксацин обаче прониква слабо в цереброспиналната течност.

Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен до метаболитите дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити представляват < 5% от дозата и се екскретират в урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не претърпява хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение левофлоксацин се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6 – 8 часа). Екскрецията се извършва предимно през бъбреците (> 85% от приложената доза).

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

Няма големи разлики 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

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се засяга при бъбречно увреждане. При намаляване на бъбречната функция бъбречното елиминиране и бъбречният клирънс намаляват, а елиминационните полуживоти се удължават, както е показано в таблицата по-долу:
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

Старческа възраст

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин при млади пациенти и пациенти в старческа възраст с изключение на тези, свързани с разликите в креатининовия клирънс.

Полови разлики

Отделни 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 проучвания за токсичност на единична доза и при многократно прилагане, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Левофлоксацин не причинява увреждане 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, обмяна между 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 генотоксичен потенциал при теста за фотомутагенност и намалява туморното развитие в проучване за фотоканцерогенност.

Както при останалите 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



Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза
Хидроксипропил целулоза
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Филмиращо покритие:

Хипромелоза
Индиго кармин алуминиев лак (E132)
Сънсет жълто алуминиев лак (E110)
Червен железен оксид (E172)
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172) (само за 500 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Фовелид 250 mg филмирани таблетки

Таблетките са опаковани в прозрачен блистер от PVC/PE/PVDC/алуминий, поставен в картонена кутия.

Картонената кутия съдържа 5, 7 или 10 таблетки и листовка.

Фовелид 500 mg филмирани таблетки

Таблетките са опаковани в прозрачен блистер от PVC/PE/PVDC/алуминий, поставен в картонена кутия.

Картонената кутия съдържа 5, 7 или 10 таблетки и листовка.

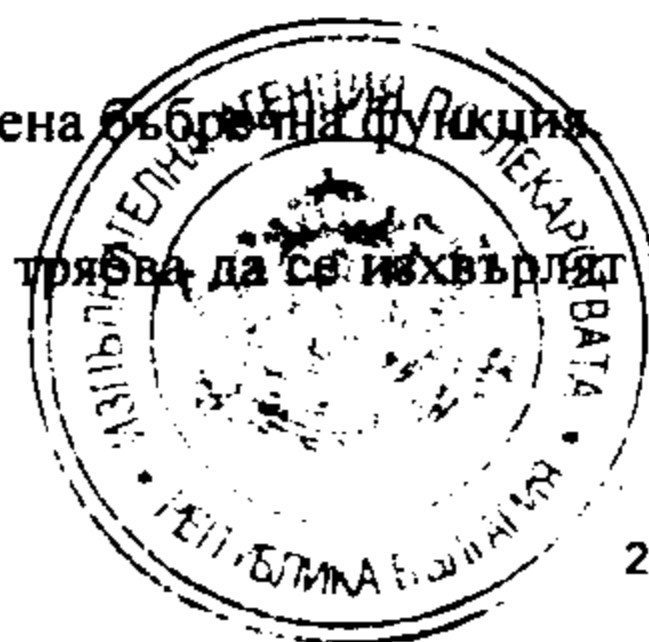
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Делителната черта позволява адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Словения
тел.: + 386 1 300 42 90
факс: + 386 1 300 42 91
имейл: info@alkaloid.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фовелид 250 mg филмирани таблетки Рег № 20200161

Фовелид 500 mg филмирани таблетки Рег № 20200162

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

Дата на първо разрешаване: 2 Октомври 2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2024

