

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение I
Разрешение № 20100093
BG/MA/MP - 67035 / 08-11-2024
Съдържание №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флексид 500 mg филмирани таблетки
Flexid 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg левофлоксацин (като хемихидрат).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 25,2 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлооранжева до розова, осмоъгълна двойноизпъкнала филмирана таблетка от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

Флексид трябва да се използва за лечение на долу изброените инфекции, само когато употребата на често препоръчваните антибактериални продукти се счита за неуместна за лечение на тези инфекции.

- Остър бактериален синусит
- Остри бактериални 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)

Флексид може да се използва също за довършване на лечението при пациенти, показали подобрене при проведено начално лечение с интравенозен левофлоксацин.

Да се вземат предвид официалните ръководства за правилно приложение на антибактериални продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Флексид филмирани таблетки се прилагат веднъж или два пъти дневно. Дозата зависи от типа и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия причинител.

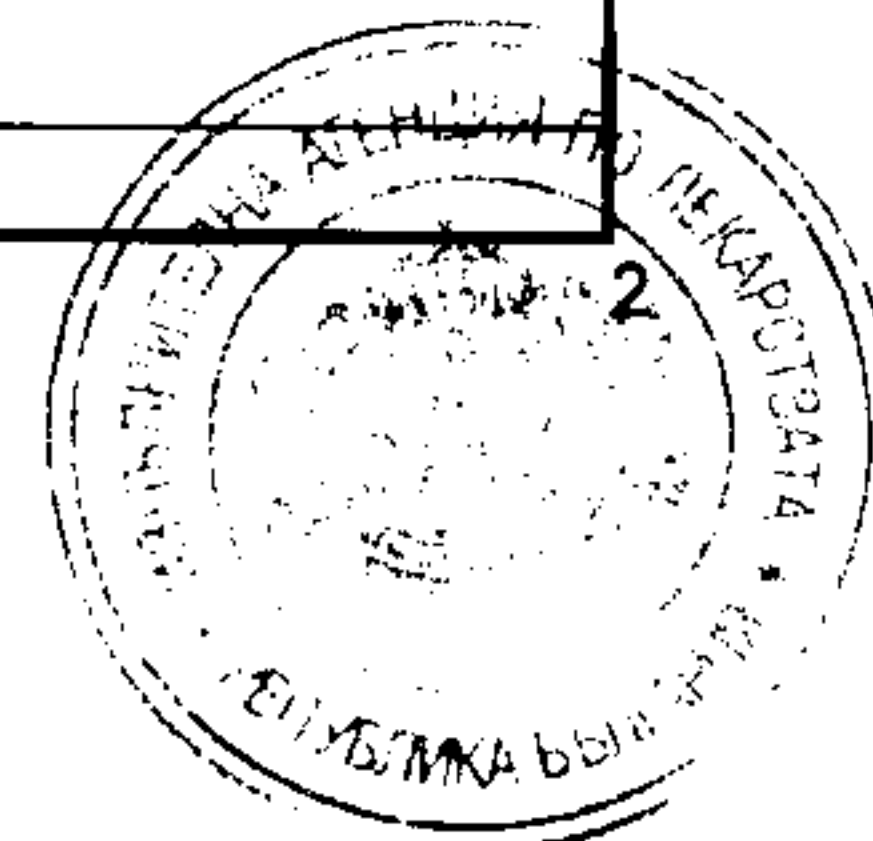
Флексид филмирани таблетки може да се използва също при пациенти, показали подобрене при проведено начално лечение с интравенозен левофлоксацин за завършване на курса на терапията; имайки предвид биоеквивалентността на парентералните и пероралните форми, може да бъде използвана една и същата доза.

Дозировка

За Флексид могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране:

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

Показания	Дневен режим на дозиране (според тежестта на инфекцията)	Продължителност на лечението (според тежестта на инфекцията)
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 дневно	7-14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7-10 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища	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
Инхалиране на антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици



Специални групи пациенти

Пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)

Режим на дозиране			
	250 mg/24 часа	500 mg/24 часа	500 mg/12 часа
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 часа</i>	<i>след това: 250 mg/24 часа</i>	<i>след това: 250 mg/12 часа</i>
19-10 ml/min	<i>след това: 125 mg/48 часа</i>	<i>след това: 125 mg/24 часа</i>	<i>след това: 125 mg/12 часа</i>
< 10 ml/min (включително хемодиализа и CAPD)*	<i>след това: 125 mg/48 часа</i>	<i>след това: 125 mg/24 часа</i>	<i>след това: 125 mg/24 часа</i>

* Не е необходимо да се прилага допълнителна доза след хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Пациенти с нарушена чернодробна функция

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

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Левофлоксацин е противопоказан при деца или юноши в периода на растеж (вижте точка 4.3).

Начин на приложение

Флексид филмирани таблетки трябва да се поглъщат цели без да се чупят и с достатъчно количество течност. За адаптиране на дозирането таблетките могат да бъдат разделяни чрез делителната черта. Таблетките могат да бъдат приемани по време на хранене или между отделните хранения. Флексид филмирани таблетки трябва да се приема най-малко два часа преди или след приложение на соли на желязото, цинкови соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиацидни средства, или диданозин (само диданозин формулите, съдържащи алуминий или магнезий като буферизиращи агенти) и сукралфат, тъй като може да настъпи понижаване на абсорбцията (вижте точка 4.5).

4.3 Противопоказания



Левифлоксацин таблетки не трябва да се използва:

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на левифлоксацин 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 левифлоксацин 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).

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 множество 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. Левифлоксацин трябва да се преустанови незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя предписващ лекар за съвет.

Рискове от резистентност

Метицилин-резистентни *S. aureus* най-вероятно са развили ко-резистентност към флуорохинолони, включително и левифлоксацин. Поради това левифлоксацин не се препоръчва при лечение на инфекции, за които е известно или се подозира, че са причинени от MRSA, освен ако лабораторните резултати не са потвърдили чувствителност на организма към левифлоксацин (и често препоръчваните антибактериални продукти, използвани за лечение на MRSA-инфекции са се оказали неподходящи).

Левифлоксацин може да се използва за лечение на остър бактериален синусит и на остри екзацербации на хроничен бронхит, когато тези инфекции са диагностицирани правилно.

Резистентността към флуорохинолони на *E. coli*- най-честият причинител, свързан с инфекции на уринарния тракт- варира в Европейския съюз. Лекарите са съветвани да имат в предвид местното разпространение на резистентност на *E. coli* към флуорохинолони.



Инхалиране на антракс: Употребата при хора се базира на *in vitro* данни за чувствителност на *Bacillus anthracis* и на експериментални данни с животни заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се придържат към националните и международни консенсусни документи, отнасящи се за лечението на антракс.

Тендонит и руптура на сухожилие

Тендонит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендонит 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, както и при пациенти, получаващи дневни дози по 1 000 mg левофлоксацин. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.

При първия признак на тендонит (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.

Clostridium difficile- свързано заболяване

Диария, особено ако е силно изразена, персистираща и/или с примеси на кръв, в хода на или след лечение с левофлоксацин (включително няколко месеца след лечението) може да бъде изява на *Clostridium difficile*-свързано заболяване (CDC3). CDC3 може да варира по тежест от умерена до животозастрашаваща форма, най-тежката от които е псевдомембранозен колит (вижте точка 4.8). Затова е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които получават тежка диария по време или след лечение с левофлоксацин. В случай че се подозира наличието на CDC3, приемът на Флексид следва да бъде прекратен незабавно и да бъде назначено подходящо лечение без забавяне. В тази ситуация е противопоказано приложението на лекарствени продукти, забавящи перисталтиката.

Пациенти, предразположени към гърчове

Хинолоните могат да снижат прага на поява на гърчове и могат да отключат тяхната поява. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вижте точка 4.3) и както останалите хинолони трябва да се прилага със строго повишено внимание при пациенти, предразположени към гърчове, или съвместно лечение с лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг на мозъка като теофилин (вижте точка 4.5). В случай на конвулсии (вижте точка 4.8) лечението с левофлоксацин трябва да бъде преустановено.

Пациенти с глюкозо -6-фосфатдехидрогеназна недостатъчност

Пациенти с латентен или изявен дефект на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназната активност могат да бъдат предразположени към хемолитични реакции, когато провеждат лечение с хинолонови антибактериални лекарствени продукти. Следователно, ако е необходимо левофлоксацин да се използва при такива пациенти, възможната поява на хемолиза трябва да се мониторира.

Пациенти с бъбречно нарушение



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

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога след първоначалната доза (виж точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да преустановят лечението и да се свържат с лекуващия си лекар или с лекар от спешно звено, които ще започнат подходящо интензивно лечение.

Тежки кожни нежелани реакции

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

Дисгликемия

Както при всички хинолони, има съобщения за засягане на нивата на глюкоза в кръвта, включваща както хипогликемия, така и хипергликемия, по-често при пациенти в старческа възраст, особено при пациенти с диабет, които получават съпътстващо лечение с перорални антидиабетни лекарствени продукти (напр. глибенкламид) или с инсулин. Докладвани са случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно мониториране на стойностите на кръвната захар (вж. точка 4.8).

Лечението с Флексид трябва да се спре незабавно, ако пациентът съобщи за нарушение на кръвната захар и трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия, без флуорохинолони.

Превенция на фотосенсибилизация

Докладвано е за фотосенсибилизация в хода на лечение с левофлоксацин (вижте точка 4.8), на пациентите се препоръчва да не се излагат излишно на силна слънчева светлина или на изкуствено UV лъчение (напр. ултравиолетова лампа, солариум) по време на лечението и до 48 часа след спирането му с цел да се предотврати фотосенсибилизация.

Пациенти, провеждащи лечение с антагонисти на витамин К

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

Психотични реакции



Съобщава се за психотични реакции при пациенти, които провеждат лечение с хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи това прогресира до суицидни мисли и самонараняващо поведение – понякога само след еднократна доза левофлоксацин (вижте точка 4.8). В случай че пациентът развие тези реакции лечението с левофлоксацин трябва да се преустанови незабавно при първи признаци и симптоми на тези реакции и пациента да бъдат посъветван да се свърже с предписващия лекар за съвет. Трябва да се обмисли алтернативна антибиотична терапия, която не включва флуорохинолони и да се приложат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, когато 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
- едновременно приложение 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, миокарден инфаркт, брадикардия)

Пациенти в старческа възраст и жени могат да бъдат по-чувствителни към лекарствени продукти, които удължават QT-интервала. Ето защо трябва да се вземе предвид назначаването на лечение с флуорохинолони, включително левофлоксацин, при тези популации.

(вижте точка 4.2 Пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9)

Аневризма и дисекция на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекция на аортата основно при пациенти в старческа възраст и от аортна и митрална регургитация след прием на флуорохинолони. Съобщавани са случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени от разкъсване (включително фатални) и на регургитация/недостатъчност на някоя от сърдечните клапи при пациенти, получаващи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродена болест на сърдечната клапа, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата или болест на сърдечната клапа, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи:

- към аневризма и дисекция на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. нарушения на съединителната тъкан като синдром на Marfan, или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или в допълнение
- към аневризма и дисекция на аортата (напр. васкуларни нарушения като артериит на Takayasu или гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза, или синдром на Sjögren в допълнение
- към регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. инфекциозен ендокардит).



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

В случай на 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 незабавна медицинска помощ в случай на остра диспнея, ново начало на сърцебиене или развитие на оток на корема или долните крайници.

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 животозастрашаваща чернодробна недостатъчност, основно при пациенти с тежки подлежащи заболявания, напр. сепсис (вижте точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят лечението и да се свържат с техния лекар, ако настъпят признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, сърбеж или болка в корема.

Влошаване на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин имат блокираща невромускулна активност и могат да влошат мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Постмаркетингови сериозни нежелани реакции, включително смърт и нужда от поддържане на дихателната функция, се свързват с употребата на флуорохинолони при пациенти с миастения гравис. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с анамнеза за миастения гравис.

Зрителни нарушения

Ако се появи влошаване на зрението или някакви други ефекти на очите, трябва да се направи веднага консултация с офталмолог (вижте точки 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

Употребата на левофлоксацин, особено продължителната може да доведе до свръх растеж на нечувствителни микроорганизми. Появи ли се суперинфекция по време на терапията, трябва да се предприемат необходимите мерки.

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 изпитват гадене, неразположение, коремен дискомфорт, остра коремна болка или повръщане, трябва да получат своевременна медицинска оценка. Ако се подозира остър панкреатит, приемът на левофлоксацин трябва да се преустанови; ако се потвърди, приемът на левофлоксацин не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит (вж. точка 4.8).

Влияние върху лабораторни тестове

При пациенти, лекувани с левофлоксацин изследването за наличие на опиати в урината може да покаже фалшиво-положителен резултат. Може да се наложи потвърждаването на положителен резултат за опиати с по-специфичен метод. Левофлоксацин може да потисне растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и следователно може да покаже фалшиво-отрицателни резултати при бактериологично изследване на туберкулоза.

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

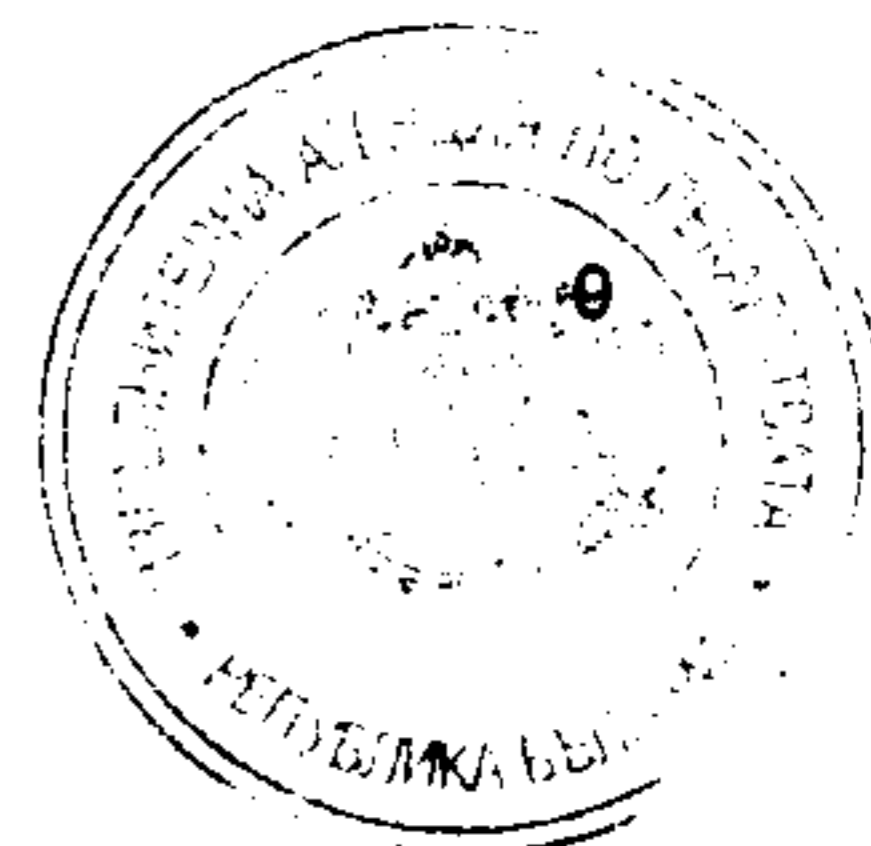
Ефекти на други лекарствени продукти с Флексид таблетки

Железни соли, цинкови соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиацидни средства, диданосин

Абсорбцията на левофлоксацин е значително понижена, когато се прилага едновременно с железни соли или магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди или диданосин (само диданозин формулите, съдържащи алуминий или магнезий като буфериращи агенти). Едновременното приложение на флуорохинолони с мултивитамини, съдържащи цинк довежда до намалената им резорбция. Препоръчва се лекарствените продукти, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли, цинкови соли, антиацидни средства, съдържащи магнезий или алуминий, или диданосин (само диданосин формулите, съдържащи алуминий или магнезий като буфериращи агенти) да не се приемат по рано от 2 часа преди или след приложение на Флексид филмирани таблетки (вижте точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху резорбцията на левофлоксацин.

Сукралфат

Бионаличността на таблетките левофлоксацин е значително понижена при едновременно приложение със сукралфат. В случай че пациентът трябва да приема едновременно сукралфат и левофлоксацин, най-добре е сукралфат да се приложи 2 часа след приема на левофлоксацин таблетки (вижте точка 4.2).



Теофилин, фенбуфен или сходни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

В клинично проучване не се установяват фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и теофилин. Изразено понижаване на мозъчния гърчов праг, обаче, може да настъпи, когато хинолони се прилагат едновременно с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства и други лекарства, които понижават гърчовия праг. Концентрациите на левофлоксацин са с около 13% по-високи при наличие на фенбуфен, отколкото при самостоятелно приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречния клирънс на левофлоксацин се понижава от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се случва тъй като и двата лекарствени продукта са способни да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. При изследваните в проучването дози, обаче, статистически значимите разлики в кинетиката няма вероятност да имат клинична значимост.

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

Друга релевантна информация

В клинични фармакологични проучвания е установено, 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.

Взаимодействие на Флексид таблетки с други лекарствени продукти

Циклоспорин

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

Антагонисти на витамин К

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

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

Левофлоксацин, както останалите флуорохинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които получават лекарства, 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 релевантна информация

Във фармакологично проучване за взаимодействия, левофлоксацин не е повлиял върху фармакокинетиката на теофилин (пробен CYP1A2-субстрат), което показва, че левофлоксацин не е CYP1A2-инхибитор.

Други форми на взаимодействие

Храна

Няма клинично значими взаимодействия с храната. Следователно левофлоксацин може да се прилага независимо от приема на храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на левофлоксацин при бременни жени. Проучванията с животни не показват преки или косвени вредни ефекти, отнасящи се за репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3).

Поради липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане на носещите хрущяли на растящия организъм, причинено от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (виж точка 4.3 и 5.3).

Кърмене

Левофлоксацин е противопоказан при жени, които кърмят. Информацията за екскреция на левофлоксацин в майчиното мляко е недостатъчна; но останалите флуорохинолони се екскретират в майчиното мляко. Поради липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолоните на носещите хрущяли на растящия организъм, левофлоксацин не трябва да се прилага при жени, които кърмят (виж точка 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Левофлоксацин не оказва влияние върху фертилитета и репродуктивността при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността на шофиране и работа с машини

Флексид повлиява в малка до умерена степен 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 представляват рисков фактор в ситуации, в които тези способности са от особено значение (напр. шофиране или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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



Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

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

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 (не може да бъде оценена от наличните данни)
Инфекции и инфестации		Гъбични инфекции, вкл. Кандида инфекции, 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 (виж точка 4.4)
Ендокринни нарушения			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти с диабет Хипогликемична кома (вижте точка 4.4)	Хипергликемия (вж. точка 4.4)
Психични нарушения*	Безсъние	Безпокойство, обърканост, нервност	Психични нарушения (напр. с халюцинации, параноя) депресия, възбуда, необичайни сънища, кошмари Делириум	Психотични реакции с автоагресивно поведение, включително суицидни идеации или опити за самоубийство



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 (не може да бъде оценена от наличните данни)
				(вижте точка 4.4)
Нарушения на нервната система*	Главоболие, Замаяност	Сънливост Тремор Дисгеузия	Конвулсии (вижте точки 4.3 и 4.4) Парестезия Нарушение на паметта	Периферна сензорна невропатия (вижте точка 4.4) Периферна сензорномоторна периферна невропатия, (вижте точка 4.4) Парозмия, включително анозмия, Дискинезия Екстрапирамидал ни нарушения Агеузия, Синкоп Доброкачествена интракраниална хипертензия
Нарушения на очите*			Нарушения на зрението като замъглено виждане (вижте точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (вижте точка 4.4) Увеит
Нарушения на ухото и лабиринта*		Вертиго	Тинитус	Загуба на слуха Нарушения на слуха



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 (не може да бъде оценена от наличните данни)
Сърдечни нарушения**			Тахикардия Палпитация	Камерна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест Камерна аритмия и <i>torsades de pointes</i> (съобщения предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT – интервала), ЕКГ удължаване на QT – интервала (вижте точки 4.4 и 4.9).
Съдови нарушения**			Хипотония	
Респиратор- ни, гръдни и медиастинални и нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно- чревни нарушения	Диария, Повръщане, Гадене	Болка в корема, диспепсия, флатуленция, констипация		Диария – хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вижте точка 4.4) Панкреатит (вж. точка 4.4.)



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 (не може да бъде оценена от наличните данни)
Хепатобили- арни нарушения	Повишени стойности на чернодробните ензими (АЛАТ/АСАТ, алкална фосфатаза, ГГТ)	Повишени стойности на билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с остра чернодробна недостатъчност, основно при пациенти с тежки съпътстващо заболявания (вижте точка 4.4). Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан^б		Обрив, Пруритус, Уртикария, Хиперхидроза	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Фиксирана лекарствена ерупция	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, реакции на фоточувствително ст (вижте точка 4.4) левкоцитокластич ен васкулит, Стоматит
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан*		Артралгия Миалгия	Нарушения на сухожилията (вижте точки 4.3 и 4.4) включително тендонит (напр. ахилесово сухожилие), Мускулна слабост, която може да е от значение при пациенти с миастения гравис (вижте точка 4.4)	Рабдомиолиза Скъсване на сухожилие (напр. Ахилесово сухожилие вижте точки 4.3 и 4.4) Руптура на лигаментите Руптура на мускулите Артрит

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 (не може да бъде оценена от наличните данни)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишени стойности на креатинина в кръвта	Остра бъбречна недостатъчност (напр. в резултат на интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гърдите и крайниците)

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

^b Реакции от страна на кожата и лигавиците може понякога да настъпят 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, системо-органни 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).

** Съобщавани са случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени от разкъсване (включително фатални), и на регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, получаващи флуорохинолони (вж. точка 4.4).

Други нежелани лекарствени реакции, които са свързани с приложението на флуорохинолони 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съгласно изследванията за токсичност при животни или клинико-фармакологични проучвания, проведени със супратерапевтични дози, най-важните симптоми, които трябва да се очакват след



остро предозирание с Флексид филмирани таблетки са симптоми от страна на централната нервна система като обърканост, замаяност, нарушаване на съзнанието, конвулсии, удължаване на QT-интервала, както и стомашно-чревни симптоми като гадене и лигавични ерозии.

Ефекти от страна на ЦНС включително състояние на обърканост, конвулсии, халюцинации, и тремор са били наблюдавани в пост-маркетинговия период.

В случай на предозирание трябва да бъде проведено симптоматично лечение. Трябва да се проведе мониториране на ЕКГ поради възможността за удължаване на QT-интервала. Антиацидни средства могат да бъдат използвани за протекция на стомашната лигавица.

Хемодиализата, включително перитонеалната 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: хинолонови антибактериални агенти, флуорохинолони
АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетичен антибактериален лекарствен продукт от групата на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер на рацемичното лекарствено вещество офлоксацин.

Механизъм на действие

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

Взаимовръзка Фармакокинетика/Фармакодинамика

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 на резистентност

Резистентността към левофлоксацин се развива в стъполовиден процес на мутации на двата тип II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност като блокиране на навлизането (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми също могат да повлияят чувствителността към левофлоксацин.

Наблюдавана е кръстосана резистентност между левофлоксацин и другите флуорохинолони. Поради механизма на действие като цяло липсва кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални агенти.

Гранични стойности при тестване на чувствителността

Интерпретативните критерии на минималната инхибиторна концентрация (MIC) за тестване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за левофлоксацин и са изброени тук:



https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Честотата на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при определени видове и поради това е желателно да има информация на местно ниво, касаеща резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет на експерт, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от лекарството при някои типове инфекции е под въпрос.

Видове, които обичайно са чувствителни

Аеробни грам-позитиви бактерии

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus метицилин-чувствителен

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, група C и G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аеробни грам-негативни 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 представлява проблем

Аеробни грам-позитивни бактерии

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus метицилин-резистентен[#]



Коагулаза негативен *Staphylococcus* spp

Аеробни грам-негативни бактерии

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Анаеробни бактерии

Bacteroides fragilis

Щамове с присъща резистентност

Аеробни грам-позитивни бактерии

Enterococcus faecium

* метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* е много вероятно да притежават кръстосана резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложеният перорално левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно с достигане на пикови плазмени концентрации в рамките на 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99- 100 %. Храната има малък ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Стабилни нива се постигат в рамките на 48 часа след еднократно или двукратно приложение на доза от 500 mg дневно.

Разпределение

Приблизително 30 - 40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини.

Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 l след еднократно или повтарящо се приложение на доза от 500 mg, показващ широко разпределение в телесните тъкани.

Проникване в тъканите и телесните течности:

Установено е, че левофлоксацин пенетрира в бронхиалната мукоза, секрета на покривния епител, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността на мехури), простатата и урината. Левофлоксацин има слаба пенетрация в церебро-спиналната течност.

Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен, като метаболити са дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити съставят < 5 % от дозата.



екскретирана с урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не се подлага на хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение левофлоксацин се елиминира сравнително бавно от плазмата ($t_{1/2}$ 6 - 8 h). Екскрецията основно е през бъбреците (> 85 % от приложената доза). Средният привиден общ клирънс на левофлоксацин, последващ прилагането на еднократна доза от 500 mg е 175 ± 29.2 mL/min.

Няма големи различия във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага, че пероралният и интравенозният път са взаимозаменяеми.

Линейност

Левофлоксацин се подчинява на линейната фармакокинетика в границите от 50 до 1000 mg.

Специални групи пациенти

Лица с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се повлиява от увреждане на бъбречната функция. С намаляване на бъбречната функция елиминирането през бъбреците и клирънса намаляват и елиминационния полуживот се повишава, както е показано в таблицата по-долу:

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност след прилагане на еднократна 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

Пациенти в старческа възраст

Няма значими различия във фармакокинетиката на левофлоксацин между млади и лица в старческа възраст с изключение на свързаните с разликите в креатининовия клирънс.

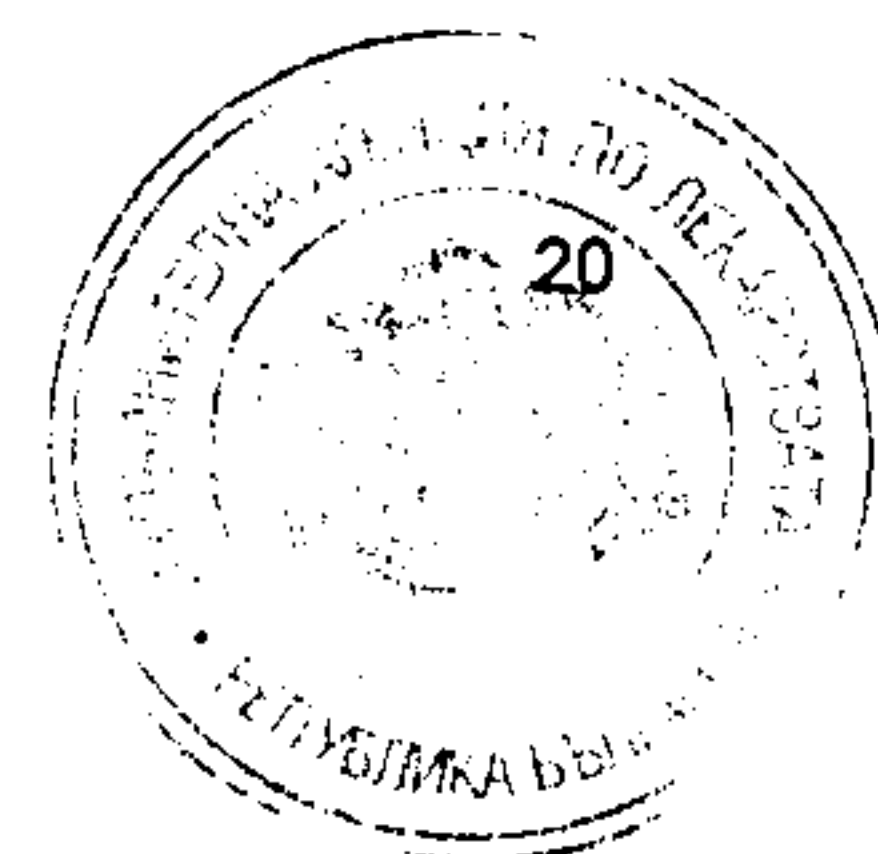
Различие по отношение на пола

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват особен риск за хора. Данните са базирани на конвенционални проучвания на острата токсичност, токсичността при многократно прилагане, канцерогенния потенциал и репродуктивната токсичност.

Левофлоксацин не оказва влияние върху фертилитета или репродуктивните възможности при плъхове и единственият му ефект върху фетусите е забавено съзряване, като резултат на майчината токсичност.



Левифлоксацин не индуцира генни мутации при бактериални клетки или клетки от бозайници, но индуцира хромозомни аберации при белодробни клетки от китайски хамстер *in vitro*. Тези ефекти могат да доведат до инхибиране на топоизомераза II. *In vivo* тестовете (микронуклеус, обмен на сестрински хроматиди, неплануван ДНК синтез, доминантни летални тестове) не показват генотоксичен потенциал.

Изпитвания при мишки показват, че левифлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. Левифлоксацин не показва генотоксичен потенциал в анализа за фотомутагенност и намалява образуването на тумори при проучване на фотоканцерогенността.

Както и останалите флуорохинолони левифлоксацин оказва ефект върху хрущяла (образуване на шупли и 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:

Лактоза монохидрат

Повидон К30

Натрев нишестен гликолат (тип А)

Талк

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кроскармелоза натрий

Глицеролов дибехенат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза

Хидроксипропилцелулоза

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Талк

6.2 Несъвместимости

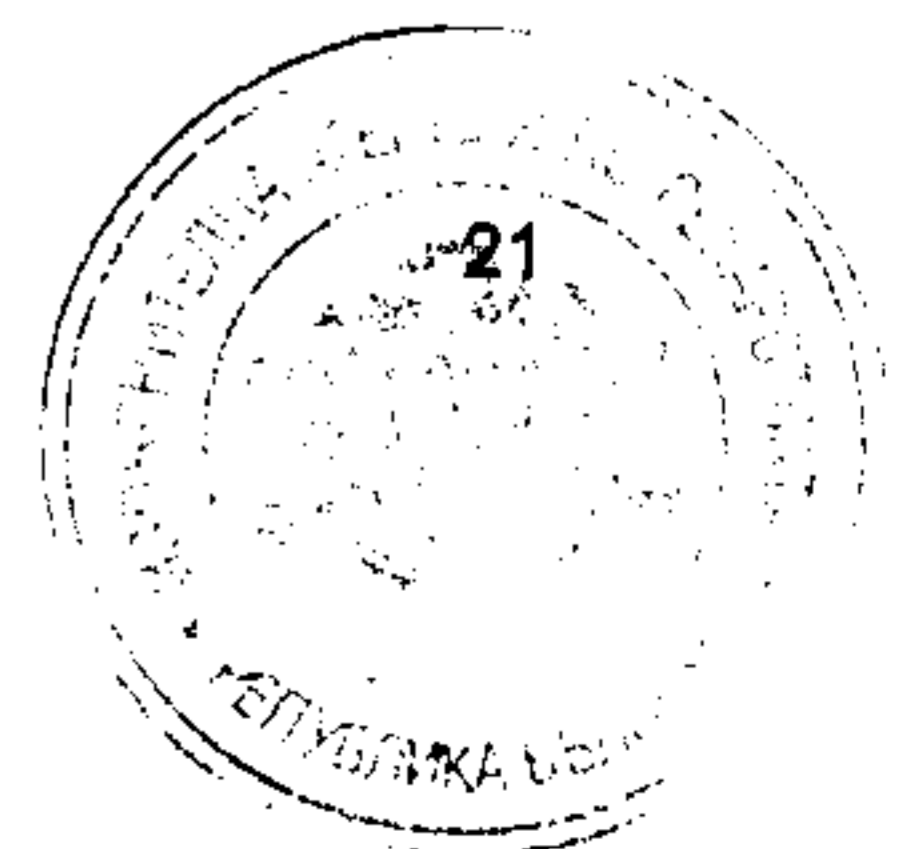
Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в алуминиеви/PVC/TE/PVDC блистери и поставени в картонена кутия.

Блистер: 1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 200 и 500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100093

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

Дата на първо разрешаване: 11.02.2010
Дата на последно подновяване: 26.05.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2024

