

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лефлокс 500 mg филмирани таблетки
Leflox 500 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110604
Разрешение №	68895
ВГ/МА/МР	19-05-2025
Датум на внос	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) еквивалентен на 512.46 mg левофлоксацин хемихидрат (*Levofloxacin hemihydrate*)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Продълговати, бели, филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлокс 500 mg филмирани таблетки е показан за лечение на следните инфекции :

- Остър бактериален синусит причинен от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis*;
- Бактериално изострен хроничен бронхит причинен от *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* или *Moraxella catarrhalis*;
- Придобита по контактено-битов път пневмония причинена от *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (в това число мултирезистентният MDRSP)*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* или *Mycoplasma pneumoniae*,
*MDRSP (Multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae*) е резистентен към два или повече от следните антибиотици: пеницилин (MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$), 2-ра генерация цефалоспорици, напр. цефуросим, макролиди, тетрациклини и триметоприм/сулфаметоксазол;
- Усложнени инфекции на кожата и кожната структура причинени от метицилин-чувствителни *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* или *Proteus mirabilis*;
- Неусложнени инфекции на кожата и кожната структура (средни до умерени) включително абсцеси, целулит, фурункули, импетиго, пиодерма, раневи инфекции причинени от *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*;
- Хроничен бактериален простатит причинен от *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* или *Staphylococcus epidermidis*;
- Усложнени инфекции на уринарния тракт (средни до тежки) причинени от *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* или *Pseudomonas aeruginosa*;
- Остър пиелонефрит (среден до тежък) причинен от *Escherichia coli*;
- Неусложнени инфекции на уринарния тракт (средни до тежки) причинени от *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* или *Staphylococcus saprophyticus*;
- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и от чувствителността на патогенния причинител към левофлоксацин. Лефлокс 500 mg филмирани таблетки се прилага перорално при възрастни пациенти съобразно информацията в таблицата.

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

Инфекция*	Доза	Честота на прилагане	Обичайна продължителност на прилагане**
Придобита по контактено-битов път пневмония	500 mg	На всеки 24 часа	7-14 дни
Придобита по контактено-битов път пневмония ***	750 mg	На всеки 24 часа	5 дни
Усложнени инфекции на кожата и кожната структура	750 mg	На всеки 24 часа	7-14 дни
Бактериално изострен хроничен бронхит	250 - 500 mg	На всеки 24 часа	7 -10 дни
Остър бактериален синусит	500 mg	На всеки 24 часа	10-14 дни
Неусложнени инфекции на кожата и кожната структура	500 mg	На всеки 24 часа	7-14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg	На всеки 24 часа	28 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт	250 mg	На всеки 24 часа	10 дни
Остър пиелонефрит	250 mg	На всеки 24 часа	10 дни
Неусложнени инфекции на уринарния тракт	250 mg	На всеки 24 часа	3 дни
Инхалационен антракс	500 mg	На всеки 24 часа	8 седмици

* - в зависимост от патогенния причинител (вж. т. 4.1)

** - по преценка на лекуващия лекар може да бъде назначена последваща терапия (орална или интравенозна)

*** - ефикасността на този алтернативен режим е документирана единствено за инфекции причинени от пеницилин чувствителни *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

Продължителността на терапията варира според хода на заболяването (вж. таблицата по-долу). Както при всяка антибиотична терапия, прилагането на левофлоксацин 500 mg трябва да продължи най-малко 48 до 72 часа след като пациентът е достигнал афебрилно състояние или са налице доказателства за унищожаване на бактериалната инфекция.



Специални популации

Дозировка при 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	Първа доза: 250 mg	Първа доза: 500 mg	Първа доза: 500 mg
50-20 ml/min	След това: 125 mg/24 часа	След това: 250 mg/24 часа	След това: 250 mg/12 часа
19-10 ml/min	След това: 125 mg/48 часа	След това: 125 mg/24 часа	След това: 125 mg/12 часа
< 10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД)*	След това: 125 mg/48 часа	След това: 125 mg/24 часа	След това: 125 mg/24 часа
* Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (НАПД)			

Дозировка при пациенти с увредена чернодробна функция

Не се налага адаптиране на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значима степен от черния дроб, а се екскретира главно чрез бъбреците.

Дозировка при пациенти в старческа възраст

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

Дозировка при деца и юноши

Левофлоксацин е противопоказан при деца и юноши в период на растеж (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Лефлокс таблетки трябва да се приемат с вода.

Таблетките не трябва да се натрошават или дъвчат, преди или след хранене.

Лефлокс трябва да се приема най-малко 2 часа преди или 2 часа след перорална употреба на магнезий/алуминий-съдържащи антациди, сукралфат и други продукти съдържащи калций, желязо или цинк (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Левофлоксацин е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към хинолонови антимикробни агенти или към някое от помощните вещества в състава на лекарствения продукт, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с епилепсия;
- при пациенти с анамнеза за увреждания на сухожилията, свързани с прилагането на флуорохинолони;
- при деца и юноши (в никакъв случай под 18-годишна възраст);
- по време на бременност (вж. точка 4.6);
- при кърмещи жени (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Безопасността и ефикасността на левофлоксацин при педиатрична популация, юноши (под 18 годишна възраст), бременни и кърмачки не е установена.

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

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

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

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

Тендинит и руптури на сухожилията

Тендинит може да възникне рядко. Най-често засяга ахилесовото сухожилие и може да доведе до скъсване на сухожилието. Тендинит и скъсване на сухожилията, понякога двустранно, може да настъпи в рамките на 48 часа от началото на лечението с левофлоксацин и е съобщавано до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и скъсване на сухожилията е повишен при пациенти на възраст над 60 години, при пациенти, приемащи дневни дози от 1000 mg и при пациенти, използващи кортикостероиди. При пациенти в старческа възраст дневните дози трябва да бъдат коригирани въз основа на креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Поради това е необходимо стриктно проследяване на тези пациенти, ако им е предписан левофлоксацин. Всички пациенти трябва да се консултират с лекаря си, ако получат симптоми на тендинит. Ако има съмнение за тендинит, лечението с левофлоксацин трябва незабавно да се спре и да се започне подходящо лечение (т.е. имобилизация) на засегнатото сухожилие (вж. точки 4.3 и 4.8). Пациентите следва да избягват натоварване, докато диагнозата тендинит или руптура на сухожилието не бъде категорично изключена.

Заболявания свързани с *Clostridium difficile*

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

Пациенти предразположени към припадъци

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



Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

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

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Тъй като левофлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, се налага промяна в режима на приложение при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Фотосенсибилизация

Фотосенсибилизация, наблюдавана като силно слънчево изгаряне е забелязана при пациенти, които са били изложени на пряка слънчева светлина по време на терапия с някои лекарствени средства от хинолоновия клас (вж. точка 4.8). Да се избягва прекомерното излагане на слънчева светлина или UV лъчи (напр. кварцова лампа, солариум) по време на лечението и 48 часа след прекратяването му. Ако бъде забелязана фотосенсибилизация, следва да се прекрати лечението.

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да предизвика тежки, потенциално смъртоносни реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога след първоначалната доза (вж. точка 4.8). Пациенти трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат с лекуващия си лекар или със звено за спешна помощ, които ще предприемат подходящи спешни мерки.

Тежки булозни реакции

Случаи на тежки булозни кожни реакции, като например синдром на Steven Johnson или токсична епидермална некролиза, са съобщавани при левофлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се обръщат незабавно към техния лекар, преди да продължат лечението, ако настъпят реакции от страна на кожата и/или лигавиците.

Дисгликемия

Както при всички хинолони, са съобщавани нарушения в кръвната захар, включващи както хипогликемия, така и хипергликемия, обикновено при пациенти с диабет, получаващи съпътстваща терапия с перорален хипогликемичен агент (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. При пациентите с диабет се препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар. (вж. точка 4.8).

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Поради възможно увеличение на показателите на кръвосъсирване (коагулационните тестове – PT/INR) и/или кървене при пациентите, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонист на витамин К (например варфарин) е необходимо проследяване на тези показатели когато тези лекарства са прилагани едновременно (вж. точка 4.5).

Психотични реакции

Съобщава се за психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително и леквофлоксацин. В изключително редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение, понякога дори след единична доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, приемът на левофлоксацин трябва да бъде преустановен и да се предприемат съответните мерки. При употреба на левофлоксацин от психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психотично заболяване се препоръчва лекарско наблюдение.

Удължаване на QT интервала

Много рядко е съобщавано за случаи на удължаване на QT интервала при пациенти, приемащи флуорохинолони, включително левофлоксацин. Препоръчва се внимание при приложение на флуорохинолини, включително левофлоксацин, при пациенти с анамнеза за рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:



- Некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия);
- Вроден синдром на удължен QT интервал;
- Сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия);
- Съпътстващо лечение с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици).

Пациентите в старческа възраст и жените могат да бъдат по-чувствителни спрямо лекарства, удължаващи QT интервала. Поради това е необходимо повишено внимание, когато при тези популации се прилагат флуорохинолони, включително левофлоксацин (вж. точка 4.2, 4.5, 4.8 и 4.9).

Периферна невропатия

Съобщава се за сензорна или сензо-моторна невропатия при пациенти, получаващи флуорохинолони, включително левофлоксацин, която може да бъде с бързо начало (вж. точка 4.8). Левофлоксацин трябва да се спре с цел предотвратяване развитието на необратими явления, ако пациентът получи такива симптоми на невропатия.

Хепатобилиарни нарушения

При левофлоксацин се съобщават 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 с лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, сърбеж или болезнен корем.

Обостряне на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, имат невромускулно блокиращо действие и могат да обострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Постмаркетингови сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи смърт и необходимост от поддържане на дишането, са съобщавани при флуорохинолони, използвани при пациенти с миастения гравис. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с анамнеза за миастения гравис.

Зрителни нарушения

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

Суперинфекция

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

Промени в лабораторните изследвания

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

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

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху Лефлоркс

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



Абсорбцията на левофлоксацин е значително намалена, когато Лефлокс се прилага едновременно с желязни соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди или диданозин (*само форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи средства*). Едновременното приложение на флуорохинолони с мултивитаминови, съдържащи цинк, намалява тяхната перорална абсорбция. Препоръчва се препаратите, съдържащи двувалентни и тривалентни катиони като желязни соли, цинкови соли, или магнезий-, или алуминий-съдържащи антиациди, или диданозин (*само форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи средства*) не трябва да бъдат приемани до 2 часа преди или след приложението на Лефлокс (вж. точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху пероралната абсорбция на левофлоксацин.

Сукралфат

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

Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства

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

Пробенецид и циметидин

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

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

Друга съществена информация

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

Ефекти на Лефлокс върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

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

Витамин К антагонисти

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

Лекарства, удължаващи QT интервала

Левофлоксацин, както другите хинолони, трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4 Удължаване на QT интервала).



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.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за провеждани клинични проучвания при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Левофлоксацин не трябва да се приема по време на бременност, поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, освен в случаите, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск за майката и плода.

Кърмене

Липсват данни за преминаване на левофлоксацин в майчиното мляко, въпреки че останалите флуорохинолони се екскретират в кърмата. Тъй като съществува потенциален риск от сериозни нежелани реакции за кърмачетата, нужно е да се прецени дали да се прекрати кърменето или да се прекрати употребата на левофлоксацин от майката.

Фертилитет

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу съгласно класификацията MedDRA по системи и органи.

Честотите са дефинирани съгласно 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).

Инфекции и инфестации

Нечести: Гъбични инфекции, включително инфекции с кандида, патогенна резистентност

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Лекопения, еозинофилия

Редки: Тромбоцитопения, неутропения

Неизвестна честота: Панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия

Нарушения на имунната система

Редки: Ангиодем, свръхчувствителност (вж. точка 4.4)

Неизвестна честота: Анафилактичен шок, анафилактоиден шок (вж. точка 4.4)

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия



Редки: Хипогликемия, особено при пациенти с диабет (вж. точка 4.4)
Неизвестна честота: Хипергликемия, хипогликемична кома (вж. точка 4.4)

Психични нарушения

Чести: Безсъние

Нечести: Напрегнатост, състояние на обърканост, нервност

Редки: Психотични нарушения (напр. халюцинации, параноя), депресия, възбуда, ярки сънища, кошмари

Неизвестна честота: Психотични нарушения със самозастрашаващо поведение, включително суицидни идеи или суицидни опити (вж. точка 4.4)

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, замайване

Нечести: Сомнолентност, тремор, промяна във вкуса

Редки: Гърчове (вж. точки 4.3 и 4.4), парестезии

Неизвестна честота: Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4), периферна сензорно-моторна невропатия (вж. точка 4.4), параосмия, включително аносмия, промяна във вкуса, екстрапирамидни нарушения, агеузия, синкоп

Нарушения на очите

Редки: Зрителни смущения като замъглено зрение (вж. точка 4.4)

Неизвестна честота: Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4), увеит

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Световъртеж

Редки: Звънене в ушите

Неизвестна честота: Загуба на слуха, нарушен слух

Сърдечни нарушения

Редки: Тахикардия, палпитация

Неизвестна честота: 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), Удължаване на QT-интервала в кардиограмата (виж точка 4.4 и 4.9)

Съдови нарушения

Редки: Хипотензия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспенсия

Неизвестна честота: Бронхоспазъм, алергичен пневмонит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане, гадене

Нечести: Коремни болки, констипация, диспепсия, флатуленция

Неизвестна честота: Хеморагична диария, която в много редки случаи може да е индикатор за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4), панкреатит

Хепатобилварни нарушения

Чести: Повишени чернодробни ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)

Нечести: Повишен билирубин в кръвта

Неизвестна честота: Тежки чернодробни увреждания, включително случаи на остра чернодробна недостатъчност при прилагане на левофлоксацин, предимно при пациенти с тежко подлежащо заболяване (вж. точка 4.4), жълтеница, хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Обрив, пруритус, уртикария, хиперхидроза



Неизвестна честота: Токсична спидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, реакции на фоточувствителност (вж. точки 4.3 и 4.4)
Лигавично-кожни реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Артралгия, миалгия

Редки: Нарушения засягащи сухожилията, включително тендинит (напр. на ахилесовото сухожилие), мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4)

Неизвестна честота: Рабдомиолиза, руптура на лигамент, мускулна руптура, артрит, руптура на сухожилие (напр. на Ахилесовото сухожилие) (вж. точка 4.4). Тази нежелана реакция може да възникне в рамките на 48 часа от започване на лечението и може да бъде двустранна.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Повишен креатинин в кръвта

Редки: Остра бъбречна недостатъчност (напр. поради интерстициален нефрит)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Астения,

Редки: Пирексия

Неизвестна честота: Болка (включително в гърдния кош, гърба и крайниците)

Други нежелани реакции, свързани с приложението на флуорохинолони са:

- Екстрапирамидна симптоматика и други разстройства на мускулната координация;
- Алергичен васкулит
- 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. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903417

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

В случай на предозиране стомахът трябва да се изпразни чрез предизвикване на повръщане или чрез стомашен лаваж, след което да се приложи симптоматично лечение. Необходимо е да се предприеме ЕКГ мониториране, поради възможността за удължаване на QT интервала. Могат да бъдат прилагани антиациди за предпазване на стомашната лигавица. Трябва да се поддържа адекватна хидратация. Левофлоксацин не се отстранява ефективно чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиинфекциозни продукти за системно приложение - Анти-бактериални продукти за системна употреба - Хинолонови антибиотици - Флуорохинолони
АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетичен широкоспектърен антибиотик от класа на флуорохинолони за перорална и парентерална употреба.



Механизъм на действие

Както другите хинолонови антибактериални агенти, левофлоксацин действа върху ДНК - ДНК - гираза комплекса и топоизомеразата IV на чувствителните микроорганизми.

ДНК - гиразата има важна роля за репликацията на ДНК и някои аспекти на транскрипцията, поправката, рекомбинацията и транспозицията. Инхибирането на ДНК гиразата от флуорохинолоните води до инхибирането на АТФ - зависимата отрицателна суперспирала на ДНК, инхибиране на АТФ - независима релаксация на суперспирала на ДНК и повишаване на скъсването на двойно усуканата ДНК на чувствителните микроорганизми.

PK/PD връзка

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

Механизъм на резистентност

Главният механизъм на резистентност се дължи на gyr-A мутация. *In vitro* се наблюдава кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Други механизми на резистентност като бариери на пропускливостта (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми за ефлукс, могат също да повлияят на чувствителността спрямо левофлоксацин.

Поради механизма на действие, в общия случай не се наблюдава кръстосана резистентност между левофлоксацин и другите класове антибиотици.

Гранични стойности

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

Клинични MIC гранични стойности на EUCAST за левофлоксацин (2009-04-07):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae M. catarrhalis</i> ²	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Видово несвързани гранични стойности ³	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹S/I – граничната стойност е повишена от 1,0 на 2,0, за да се избегне разделянето на дивия тип MIC разпределение. Граничните стойности се отнасят до терапия с висока доза.

²Щамове с MIC стойности над S/I граничната стойност са много редки. Идентификацията и изследванията на антимикробната чувствителност при всички подобни изолати трябва да се повтори и ако резултатите се потвърдят, изолатът да се изпрати в референтна лаборатория.

³Видово несвързаните гранични стойности бяха определени главно въз основа на фармакокинетично/фармакодинамичната информация и са независими от MIC разпределенията на специфичните видове. Те са приложими само за видове, които не са получили видово-специфична гранична стойност и не бива да се прилагат при видове, при които тестването за чувствителност не се препоръчва или при които няма достатъчно доказателства, че въпросният вид представлява подходяща мишена (*Enterococcus*, *Niesseria*, Грам-отрицателни анаероби).

Обичайно чувствителни микроорганизми

Аеробни Gram (+) микроорганизми



Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни щамове), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (включително пеницилин-резистентни щамове), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* група C и G.

Аеробни Gram (-) микроорганизми

Burkholderia cepacia, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Подобно на други лекарства от този клас, някои щамове *Pseudomonas aeruginosa* могат да развият бързо резистентност по време на лечението с левофлоксацин.

Анаеробни микроорганизми

Clostridium perfringens, *Peptostreptococcus*.

Други микроорганизми

Chlamydia pneumoniae, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Няма данни за клиничната значимост на следната *in vitro* база данни.

Левофлоксацин показва *in vitro* активност срещу повечето ($\geq 90\%$) щамове на посочените подолу микроорганизми, обаче безопасността и ефективността на левофлоксацин при лечение на клинични инфекции причинени от тези микроорганизми не са установени в съответни клинични изпитвания.

Видове, при които придобитата резистентност може да се окаже проблем

Аеробни Gram (+) микроорганизми

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* (метицилин-резистентен)*, *Streptococcus aureus* (метицилин-резистентен +), Коагулаза негативен *Staphylococcus spp.*

Аеробни Gram (-) микроорганизми

Acinetobacter baumannii, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаеробни бактерии

Bacteroides fragilis

Наследствено резистентни щамове

Анаеробни Gram (+) микроорганизми

Enterococcus faecium

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложеният левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно от гастроинтестиналния тракт. Пик на плазмената концентрация (C_{max}) се достига между първия и втория час след перорален прием. Абсолютната бионаличност на левофлоксацин е приблизително 99 % след орален прием. Тази стойност показва пълна орална абсорбция на левофлоксацин.



Разпределение

След единична или многократна доза количеството на абсорбираното лекарство се повишава пропорционално с повишаване на дозата. Концентрациите в стационарно състояние са постигнати в рамките на 48 часа след еднократен режим на дозиране и без употреба на храни, които биха оказали влияние.

Фармакокинетичният профил на интравенозната и таблетната форма е сходен и съпоставим.

По тази причина оралната и парентералната форми могат да се считат за взаимозаменяеми.

Обемът на разпределение на левофлоксацин варира основно от 74 до 112 литра. Това е показател за широкото разпространение в тъканите.

Концентрацията в белия дроб достига 2 до 5 пъти плазмените концентрации.

Степента на свързване на левофлоксацин с плазмените протеини е 24-38 %.

Метаболизъм

Левофлоксацин претърпява ограничен метаболизъм в организма като метаболитите са дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид и се екскретира основно непроменен в урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не претърпява хирална инверсия.

Екскреция

Плазменият полуживот на левофлоксацин варира от 6 до 8 часа след единична или многократна доза левофлоксацин прилагани орално или интравенозно. След орален прием приблизително 87 % от администрираната доза се открива в рамките на 48 часа като непроменен левофлоксацин в урината.

По-малко от 5 % от приложената доза се открива в урината като деметилирани метаболити и азотни оксиди (единствените метаболити определени при хора). Фармакологичната активност на тези метаболити е незначителна.

Пенетрация в тъканите и телесните течности

Пенетрация в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност (ЕПТ)

Максималните концентрации на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност след прием на 500 mg перорално са съответно 8,3 µg/g и 10,8 µg/ml, респективно в съотношение на проникване в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност спрямо серума от 0,9 до 1,8 и 0,8 до 3. Те се достигат приблизително 1 час след приема.

Пенетрация в белодробната тъкан

След прием от 500 mg левофлоксацин максималната концентрация в белодробната тъкан като съотношение тъкан / плазма е от 2-5.

Концентрациите в белите дробове значително надвишават тези в плазмата.

Пенетрация в течността на кожни мехури

Максималните концентрации на левофлоксацин в течността на мехура достигат 4,0 и 6,7 µg/ml. Тези стойности се достигат след 3 дневен прием (500 mg веднъж или два пъти дневно) и 2 до 4 часа след прилагането, респективно с отношение течност/плазма 1.

Пенетрация в костната тъкан

Левофлоксацин прониква добре в кортикалната и спонгиозна тъкан и в бедрените кости в съотношение кост/плазма от 0,1 до 3. Максималната концентрация на проникване в костите се достига след около 2 часа.

Пенетрация в цереброспиналната течност

Левофлоксацин прониква слабо в цереброспиналната течност.

Пенетрация в простатната течност

След пероралното приложение на 500 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни, средните концентрации в простатната тъкан са 8,7 µg/g, 8,2 µg/g и 2,0 µg/g съответно след 2 часа, 6 часа и 24 часа; средното концентрационно отношение простата/плазма е 1,84.



Концентрация в урината

Средните концентрации в урината 8-12 часа единична перорална доза от 150 mg, 300 mg или 600 mg левофлоксацин са съответно 44 mcg/L, 91 mcg/L и 162 mcg/L.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се засяга при бъбречно увреждане. При намаляване на бъбречната функция, бъбречното елиминирание и клирънс намаляват, елиминационният полуживот се удължава, 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

Пациенти в старческа възраст

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин при млади и пациенти в старческа възраст, освен тези свързани с разлики 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 фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, хидроксипропилметилцелулоза, кросповидон, натриев стеарил фумарат.

Филмово покритие: титаниев диоксид (E 171), хипромелоза, полиетиленгликол.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.



6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PE/PVDC/AL фолио.

Един блистер съдържа 7 броя филмирани таблетки.

Размер на опаковките: 7 броя филмирани таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД

бул. „България“ № 109

София 1404, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20110604

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване: 13.10.2011 г.

Дата на последно подновяване: 8.12.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2025 г.

