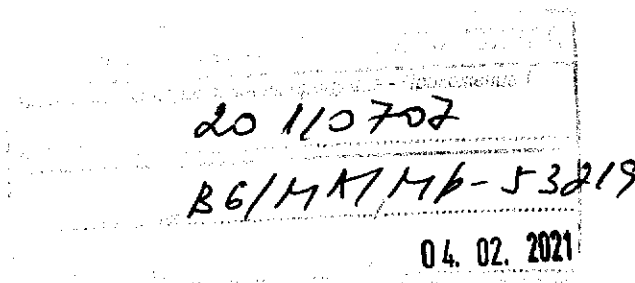


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левифлоксан 500 mg филмирани таблетки
Levofloxan 500 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа помощното вещество FD&C жълто #6 sunset жълто алуминиев цветен лак

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка:

Оранжева, продълговата, двойно-изпъкнала филмирана таблетка с делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Левифлоксан е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Остър бактериален синусит;
- Неусложнен цистит (вж. точка 4.4);
- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани/усложнени инфекции на кожата и кожните структури.

При гореизброените показания Левифлоксан трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.

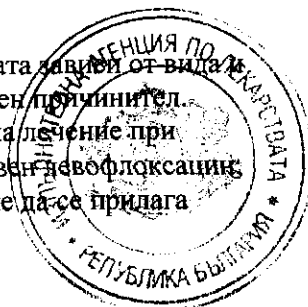
- Остър пиелонефрит и усложнени инфекции на уринарния тракт (вж. точка 4.4);
- Хроничен бактериален простатит;
- Пневмония, придобита в обществото;
- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

Левифлоксан може също да се използва за завършване на курса на лечение при пациенти, показали подобрение 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

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



Дозировка

Могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране на Левофлоксан:

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 еднократно дневно	10 - 14 дни
Остра екзацербация на хроничен бронхит	500 mg еднократно дневно	7 - 10 дни
Неусложнен цистит	250 mg еднократно дневно	3 дни
Пневмония, придобита в обществото	500 mg еднократно или двукратно дневно	7 - 14 дни
Пиелонефрит	500 mg еднократно дневно	7 - 10 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 mg еднократно дневно	7 - 14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg еднократно дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg еднократно или двукратно дневно	7 - 14 дни
Инхалационен антракс	500 mg еднократно дневно	8 седмици

Специални популации

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

	Дозова схема		
	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 ч.</i>	<i>След това: 250 mg/24 ч.</i>	<i>След това: 250 mg/12 ч.</i>
19-10 ml/min.	<i>След това: 125 mg/48 ч.</i>	<i>След това: 125 mg/24 ч.</i>	<i>След това: 125 mg/12 ч.</i>
<10 ml/min (вкл. хемодиализа и НАПД)*	<i>След това: 125 mg/48 ч.</i>	<i>След това: 125 mg/24 ч.</i>	<i>След това: 125 mg/24 ч.</i>

* не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъсната 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

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

Начин на приложение



Левифлоксан 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 могат да се приемат по време на хранене или между храненията. Левифлоксан 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 комбинации 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

Левифлоксан таблетки не трябва да се прилагат:

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

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на 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).

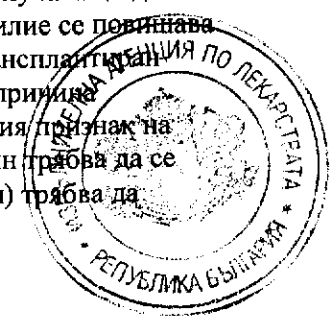
Много вероятно е метицилин-резистентни *S. aureus* да имат корезистентност към флуорохинолони, включително левифлоксацин. Поради това левифлоксацин не се препоръчва за лечението на известни или подозирани инфекции с MRSA, освен ако лабораторни резултати потвърдят чувствителност на микроорганизма спрямо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

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

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

Тендинит и руптури на сухожилията

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението при пациенти, получаващи дневни дози по 1000 mg левифлоксацин. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва. При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с левифлоксацин 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.

При пациенти в старческа възраст дневните дози трябва да бъдат коригирани съгласно клирънса на креатинина (вж. точка 4.2). При тези пациенти се изисква внимателно мониториране при назначаване на левофлоксацин.

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

Хинолоните могат да снижат гърчовия праг и могат да предизвикат припадък. 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 припадъци 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 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 бъбречни увреждания

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

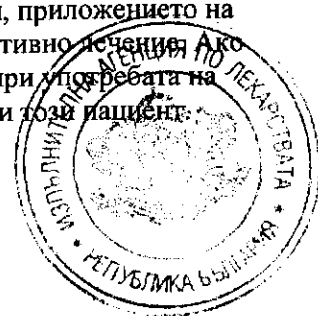
Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога последващи началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат с техния лекар или с лекар от спешна помощ, който да инициира подходящи спешни действия.

Тежки кожни нежелани реакции

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

Дисгликемия



Както при всички хинолони, са съобщавани нарушения в кръвната 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 проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.8).

Предпазване от фоточувствителност

При левофлоксацин е съобщавана фоточувствителност (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да не се излагат излишно 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 витамин К антагонисти

Поради възможното повишаване на коагулационите тестове (PT/INR) и/или кървене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с витамин К антагонисти (напр. варфарин), е необходимо проследяване на коагулационните тестове, когато тези лекарства са прилагани едновременно (виж точка 4.5).

Психотични реакции

Съобщавани са психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение, понякога само след единична доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, приемът на левофлоксацин трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психотично 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 вроден удължен QT;
- едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. Клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици);
- некorigиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия);
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия).

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

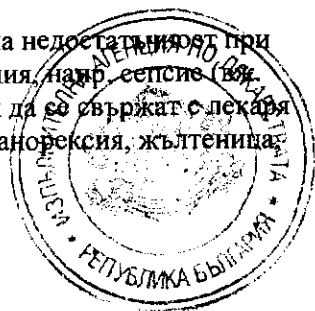
Пациенти в старческа възраст, 4.5, 4.8 и 4.9).

Периферна невропатия

Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до 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

Съобщавани са случаи на чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност при левофлоксацин, предимно при пациенти с тежки подлежащи 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, тъмна урина, 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 суперинфекция по време на терапията.

Промени в лабораторните изследвания

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

Левофлоксацин може да потисне растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и поради това, може 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 аортната и митралната клапа след прием на флуорохинолони.

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

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

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 незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

Левофлоксан таблетки съдържа оцветител сънсет жълто (E110), който може да предизвика алергични реакции.

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху левофлоксацин



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

Сукралфат

Бионаличността на левофлоксацин таблетки се намалява значително, когато се прилага едновременно със сукралфат. Ако пациентите трябва да приемат и сукралфат, и левофлоксацин, най-добре е да приемат сукралфат 2 часа след приложението на левофлоксацин таблетки (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 левофлоксацин върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

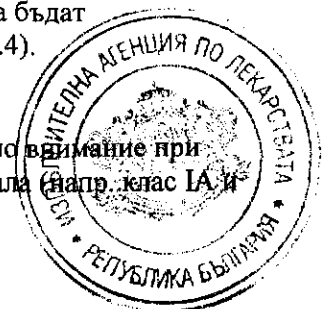
Полуживотът на циклоспорин се повишава с 33%, когато се прилага с левофлоксацин.

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 антагонисти (виж 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, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (виж 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.

Други форми на взаимодействия

Храна

Няма клинично значимо взаимодействие с храна. Затова Левофлоксан 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 директни или индиректни увреждащи ефекти с оглед на 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 прилага при бременни жени (вж. точка 4.3 и 5.3).

Кърмене

Левофлоксан е противопоказан при жени, които кърмят. Няма достатъчно 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 таблетки не трябва да се прилага 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

Някои нежелани лекарствени реакции (напр. замаяване/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 продължителен постмаркетингов опит.

Честотите в таблицата 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).

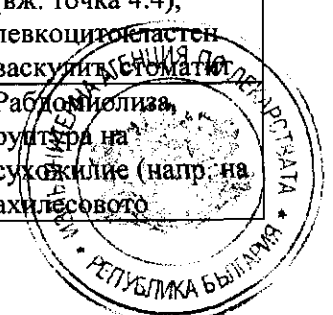
В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в възходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Гъбични инфекции, включително инфекции с кандида, патогенна резистентност		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, еозинофилия	Тромбоцитопения, неутропения	Панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем, свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок ^a , анафилактоиден шок ^a (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти с диабет (вж. точка 4.4)	Хипергликемия, хипогликемична кома (вж. точка 4.4)
Психични нарушения*	Безсъние	Тревожност, състояние на обърканост, нервност	Психотични реакции (напр. халюцинации, параноя), депресия, възбуда, ярки сънища, кошмари	Психотични нарушения със самозастрашаващо появление, включващи суицидна идеация или опит за самоубийство (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система*	Главоболие, замаяност	Сънливост, тремор, дисгеузия	Конвулсии (вж. точка 4.3 и 4.4), парестезия	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4), периферна сензорна моторна невропатия (вж. точка 4.4), паросмия, вкл. аносмия, дискинезия, екстрапирамидни нарушения, агеузия, синкоп
Нарушения на очите*			Зрителни нарушения, като замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4)
Нарушения на ухото и		Световъртеж	Тинитус	Загуба на слуха, нарушен слух



лабиринта*				
Сърдечни нарушения**			Тахикардия, palpitations	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), удължен QT в електрокардиограмата (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**			Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм, алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене	Абдоминална болка, диспепсия, флатуленция, констипация		Диария – хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, вкл. псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4), панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими (ALAT, ASAT, алкална фосфатаза, GGT)	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, вкл. случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (вж. точка 4.4), хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^p		Обрив, сърбеж, уртикария, хиперхидроза	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Фиксирана лекарствена ерупция	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4), левкоцитокластен васкулит, стоматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и		Артралгия, миалгия	Сухожилни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.4), вкл. тендинит (напр. на	Работилолиза, руптура на сухожилие (напр. на ахилесовото



съединителната тъкан*			ахилесовото сухожилие), мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4)	сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4), руптура на лигамент, мускулна руптура, артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен креатинин в кръвта	Остра бъбречна недостатъчност (напр. поради интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения	Пирексия	Болка (вкл. болка в гърба, гръдния 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.

* Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системно-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).

** При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

Други нежелани реакции, свързани с приложението на флуорохинолони включват:

- Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия.

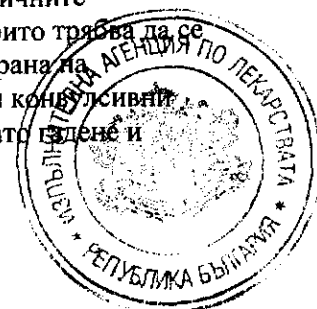
Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

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

4.9. Предозиране

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



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

В случай на предозиране, трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се предприеме ЕКГ мониториране, поради възможността за удължаване на QT интервала. Могат да бъдат прилагани антиацити за предпазване на стомашната лигавица. Хемодиализа, включително перитонеална 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.

Връзка фармакокинетика/ фармакодинамика

Степента на бактериална 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 мутации в таргетните места и на двете топоизомеразы тип II, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност като бариери на пропускливостта (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми за ефлукс, могат също да повлияят на чувствителността спрямо левофлоксацин. Наблюдава се 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 EUCAST за граничните стойности на MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от интермедиерно чувствителните микроорганизми и интермедиерно чувствителните от резистентните микроорганизми, са представени по-долу в таблицата за тестване на MIC (mg/l).

Клинични MIC гранични стойности на EUCAST за левофлоксацин (версия 2.0, 2012-01-01):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l



<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> 3	≤1 mg/l	>1 mg/l
Видово несвързани гранични стойности ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

1. Граничните стойности за левофлоксацин се отнасят до терапия с висока доза.
2. Резистентност при ниски нива на флуорохинолони (ципрофлоксацин MIC 0.12-0.5 mg/l) може да настъпи, но няма доказателство, че тази резистентност е от клинично значение при инфекции на респираторния тракт с *H. influenzae*.
3. Щамове с MIC стойности над граничните стойности за чувствителност са много редки или не са съобщавани все още. Тестовите за идентичност и антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да се повторят и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да се изпрати до референтна лаборатория. Докато няма доказателство относно клиничния отговор за утвърдени изолати с MIC над настоящите гранични стойности за резистентност, те трябва да се съобщават като резистентни.
4. Граничните стойности са приложими за перорална доза от 500 mg x 1 до 500 mg x 2 и интравенозна доза от 500 mg x 1 до 500 mg x 2.

Преобладаващата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове, 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 преобладаваща резистентност е такава, че приложението на средството поне при някои видове инфекции, е под въпрос.

Обичайно чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни бактерии

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus метицилин чувствителни
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, group C and 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

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложения левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно и достига пик на плазмената концентрация до 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99-100%.

Храната има слаб ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

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

Разпределение

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

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

Проникване в тъканите и телесните течности

Левофлоксацин прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), тъканта на простатата и урината. Обаче, левофлоксацин има незначително проникване в първоначално-мозъчната течност.



Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен като метаболитите са 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 на левофлоксацин, той се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6-8 h). Екскрецията е предимно чрез бъбреците (>85% от приложената доза).

Средният привиден общ телесен клирънс на левофлоксацин след единична доза от 500 mg е 175 ± 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 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 напреднала възраст

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин при млади и пациенти в напреднала 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 токсичност на единична доза и при многократно прилагане, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.



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

Левифлоксацин не индуцира генни мутации в бактериални клетки или клетки на бозайници, но индуцира хромозомни аберации в белодробни клетки от китайски хамстер *in vitro*. Тези ефекти може да се дължат на инхибирането на топоизомераза II. *In vivo* тестове (микронуклеарни, размяна на сестрински хроматиди, непредвиден синтез на ДНК, доминантни летални тестове) не показват никакъв генотоксичен потенциал.

Проучвания при мишки показват, че левифлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. Левифлоксацин не показва никакъв генотоксичен потенциал при теста за фотомутагенност и намалява туморното развитие при проучване за фотоканцерогенност.

Както при другите флуорохинолони, левифлоксацин 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

Таблетно ядро:

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

FD&C синьо #2 индиго кармин алуминиев цветен лак (E132)

FD&C жълто #6 sunset жълто алуминиев цветен лак (E110)

Железен оксид червен (E172)

Железен оксид жълт (E172)

Макрогол 4000

Титаниев диоксид (E171)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

4 (четири) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PE/PVDC/Алуминиеви блистери в картонена кутия.

Големина на опаковката:

Левифлоксан 500 mg филмирани таблетки - опаковки от 1, 5, 7 или 10 таблетки.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
Бул. "Априлско въстание", № 68, офис 201
7200 Разград, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110707

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

06.12.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2020

