

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛЕВОТЕКС 500 mg филмирани таблетки
LEVOTEX 500 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРС	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20270163
Разрешение №	65838
ВГ/МА/МР -	25-06-2024
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка ЛЕВОТЕКС съдържа 500 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) като 512,5 mg левофлоксацин хемихидрат (*levofloxacin hemihydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове и делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- остър пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4);
- хроничен бактериален простатит;
- инхалаторен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

ЛЕВОТЕКС трябва да се използва при долупосочените инфекции, само когато употребата на други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за лечение на тези инфекции, се счита за неподходяща.

- остър бактериален синусит;
- остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит;
- пневмония, придобита в обществото;
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
- пиелонефрит и усложнени инфекции на уринарния тракт (вж. точка 4.4);
- неусложнен цистит (вж. точка 4.4).

ЛЕВОТЕКС 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

ЛЕВОТЕКС се приема веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и от чувствителността на предполагаемия патогенен причинител.



ЛЕВОТЕКС може да се прилагат също за завършване на курса на лечение при пациенти, които са показали подобрене 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 ЛЕВОТЕКС:

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

Показание	Дневна дозова схема (в зависимост от тежестта)	Продължителност на лечението (в зависимост от тежестта)
Остър бактериален синусит	500 mg веднъж дневно	10 – 14 дни
Бактериално обостряне на хроничен бронхит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Пневмония, придобита в обществото	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 – 14 дни
Пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Неусложнен цистит	250 mg веднъж дневно	3 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 mg веднъж дневно	7 – 14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 – 14 дни
Антракс при вдишване	500 mg веднъж дневно	8 седмици

Специални популации

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 НАПД) ¹	<i>След това: 125 mg/48 часа</i>	<i>След това: 125 mg/24 часа</i>	<i>След това: 125 mg/24 часа</i>

¹Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (НАПД).

Нарушена чернодробна функция

Не се налага корекция на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значима степен от черния дроб и се екскретира основно чрез бъбреците.

Популация в старческа възраст

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



Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Таблетките ЛЕВОТЕКС трябва да се поглъщат цели, 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. ЛЕВОТЕКС трябва да се приема поне два часа преди или след приложение на железни соли, цинкови соли, магнезий-или алуминий-съдържащи антиациди или диданозин (*само комбинации на диданозин с алуминий-или магнезий-съдържащи буферирани средства*), и *сукралфат*, тъй като може да настъпи намаляване на абсорбцията му (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

ЛЕВОТЕКС не трябва да се прилага:

- при пациенти, свръхчувствителни към левофлоксацин или други хинолони, или към 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 жени, които кърмят.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на левофлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото, когато са използвали хинолони или флуорохинолони съдържащи продукти (вж. точка 4.8). Лечението при тези пациенти с левофлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.3).

Риск от резистентност

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 MRSA, освен ако лабораторни резултати потвърдят чувствителност на микроорганизма спрямо левофлоксацин (и препоръчаните обикновено антибактериални средства за лечение на инфекции с MRSA 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-честият патоген, свързан с инфекции на уринарния тракт - варира в Европейския съюз. Предписващите трябва да вземат предвид локално преобладаващата резистентност спрямо флуорохинолони при *E. Coli*.

Антракс при вдишване: 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.

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, различни, понякога не малко, системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, слух и зрение и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от



тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Левофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция, като пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекаря, който е предписал лекарството.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да настъпи още в рамките на 48 часа от началото на лечението с хинолони и флуорохинолони, като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, при пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган, при пациенти, приемащи дневни дози от 1 000 mg левофлоксацин и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.

При първи признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

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 гърчове

Хинолоните могат да снижат прага на гърчовете и да предизвикат гърчове. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и както при другите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към 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 бъбречни увреждания

Тъй като левофлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, дозата на ЛЕВОТЕКС 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 (т.е. ангиоедем до анафилактичен шок), рядко 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), които включват токсична епидермална некролиза (TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствената реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи.



или с летален изход, се съобщават при 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 SJS, TEN или DRESS при употребата на левофлоксацин, лечение с левофлоксацин не трябва да се започва повторно 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).

Лечението с Левотекс трябва да се прекрати незабавно, ако пациентът докладва за изменение в кръвната захар и трябва да помисли алтернативна нехинолонова терапия.

Предпазване от фоточувствителност

При лечение с левофлоксацин се съобщава за 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 коагулационните тестове (PT/INR) и/или кръвене 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 свърже с лекаря, предписал лекарствения продукт. Трябва да се обмисли алтернативна нефлуорохинолонова антибактериална терапия и да се приложат 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);
- некоригиран 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 лекарствата, удължаващи QTc. Поради това е необходимо повишено внимание, когато при тези пациенти се прилагат флуорохинолони, включително левофлоксацин. (вж. точка 4.2 Пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8 и точка 4.9).



Периферна невропатия

Съобщава се за случаи на сензорна невропатия или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. Пациенти, приемащи 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 ако е продължително, 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 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 потисне растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и поради това, може да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологичната диагноза на туберкулоза.

Аневризма, дисекция на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекция на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след прием на флуорохинолони.

Съобщени са случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Затова флуорохинолони 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 пациенти диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата, или при наличие на други рискови фактори, или заболявания предразполагащи:

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



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

При внезапна болка в корема, гръдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешен център.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

Остър панкреатит

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

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ЛЕВОТЕКС

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

Абсорбцията на левофлоксацин е значително намалена, когато ЛЕВОТЕКС 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, магнезий или алуминий-съдържащи антиациди, или диданозин (само форми на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферирани средства) да не бъдат приемани до 2 часа преди или след приложението на ЛЕВОТЕКС (вж. точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху пероралната абсорбция на левофлоксацин.

Сукралфат

Бионаличността на ЛЕВОТЕКС се намалява значително, когато се прилага едновременно със сукралфат. Ако пациентът трябва да приеме и сукралфат, и ЛЕВОТЕКС, най-добре е да приеме сукралфат 2 часа след приложението на ЛЕВОТЕКС (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 повлияват 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 ЛЕВОТЕКС върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

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

Витамин К антагонисти

Съобщени 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 (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, трициклични 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.

Други форми на взаимодействия

Кортикостероиди

Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилията е завишен при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди и левофлоксацин. Затова трябва да се избягва едновременната употреба на кортикостероиди с левофлоксацин (вж. точка 4.4).

Храна

Няма клинично значимо взаимодействие с храна, затова таблетките ЛЕВОТЕКС 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. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

ЛЕВОТЕКС 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

Левотекс може да повлияе в малка до умерена степен 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 особено значение (напр. шофиране или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Изложената 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 $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$), много редки ($\leq 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в 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 (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 ендокринната система			Синдром на неадекватната секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок ^a Анафилactoиден шок ^a (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти с диабет (вж. точка 4.4)	Хипонатриемия, Хипогликемия (вж. точка 4.4)



Психични нарушения*	Безсъние	Тревожност Състояние на обърканост Нервност	Психотични реакции (напр. с халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Ярки сънища Кошмари	Психотични нарушения със самозастрашаващо поведение, включващи суицидна идеация или опит за самоубийство. (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система*	Главоболие Замаяност	Сънливост Тремор Дисгеузия	Конвулсия (вж. точки 4.3 и 4.4) Парестезия	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Периферна сензорна моторна невропатия (вж. точка 4.4) Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапирамидни нарушения Агеузия Синкоп Доброкачествена вътречерепна хипертония
Нарушения на очите*			Зрителни смущения като замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4)
Нарушения на ухото и лабиринта*		Световъртеж	Тинитус	Загуба на слуха Нарушен слух
Сърдечни Нарушения**			Тахикардия Палпитации	Вентрикуларна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест. Вентрикуларна аритмия и torsade de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT), Удължен на QT в електрокардиограма (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**			Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастенални 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, включително псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания. (вж. точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^b		Обрив Сърбеж Уртикария Хиперхидроза		Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4) Левкоцитокластен Васкулит Стоматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия Миалгия	Сухожилни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.4) включително тендинит (напр. на ахилесовото сухожилие). Мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис. (вж. точка 4.4)	Рабдомиолиза Руптура на сухожилие (напр. на ахилесовото 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*	<i>Само за iv форма:</i> Реакции на мястото на инфузия (болка, зачервяване)	Астения	Пирексия	Болка (включително 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 (продължаващи до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много, системно-органични 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, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

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

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 ЛЕВОТЕКС, 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 антиациди 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 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 поэтапен 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 12.0, 2022-01-01)

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacterales	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> .	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Коагулазо-негативни стафилококи	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C, G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i> ^{1,2}	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Vibrio</i> spp.	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l
ФК/ФД (несвързани с вида) гранични стойности	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l

¹ – само за неусложнени инфекции на пикочните пътища.

² – чувствителността може да се предвиди от чувствителността към ципрофлоксацин

Преобладаващата резистентност може да варира според географската област 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.

Силно 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

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Видове, при които придобитата резистентност може да бъде 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

Щамове с вродена резистентност

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 приложеният левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно с пикови плазмени концентрации, които се получават в рамките на 1–2 часа. Абсолютната бионаличност е 99–100%. Храната има слаб ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Условия на стационарно състояние се достигат 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 многократна доза от 500 mg и показва широко разпределение в телесните тъкани.

Биотрансформация

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

Пенетрация 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. Въпреки това, левофлоксацин има незначително проникване в гръбначно-мозъчната течност.

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/мин.

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, а елиминационният полуживот се удължава, както е показано в таблицата по-долу:

Фармакокинетика при пациенти с 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

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

Пациенти в старческа възраст

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин при млади пациенти в



старческа възраст, освен тези свързани с разлики в креатининовия клирънс.

Полови различия

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, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Микрокристална целулоза РН 101

Микрокристална целулоза РН 102

Кросповидон

Хипромелоза

Натриев стеарил фумарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол

Жълт железен оксид (Е 172)

Полисорбат 80

Червен железен оксид (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ЛЕВОТЕКС се предлага в картонена кутия, съдържаща прозрачен блистер от PCV/PVDC/AL-фолио с по 7 филмирани таблетки и листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фортекс Нутрасютикалс ООД
ул. Прохладен кът № 10
София 1362, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2024

