

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левокса 5 mg/ml инфузионен разтвор
Levoxa 5 mg/ml solution for infusion

ОТПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100230
Разрешение №	66787
BG/MA/MP -	11-10-2024
Освобождение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml инфузионен разтвор съдържа 5 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) (като хемихидрат).

Всеки флакон от 50 ml инфузионен разтвор съдържа 250 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) (като хемихидрат).

Всеки флакон от 100 ml инфузионен разтвор съдържа 500 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) (като хемихидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 0,15 mmol (3,54 mg) натрий (като хлорид).

50 ml инфузионен разтвор съдържат 7,70 mmol (177,10 mg) натрий (като хлорид).

100 ml инфузионен разтвор съдържат 15,40 mmol (354,20 mg) натрий (като хлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър зеленикавожълт разтвор, без чужди частици

pH: 4,5 – 5,1

Осмоларитет: 290 mOsmol/Kg $\pm$ 5 %

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Левокса инфузионен разтвор 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)

За лечение на изброените по-долу инфекции Левокса трябва да се употребява само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за лечение на тези инфекции.

- Придобита в обществото пневмония
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

Необходимо е да се вземат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериалните средства.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Левокса инфузионен разтвор се прилага под формата на бавна интравенозна инфузия веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия патогенен причинител. Лечението с левофлоксацин след първоначално приложение на интравенозния продукт може да бъде завършено с подходяща перорална форма в съответствие с КХП на филмираните таблетки и ако се сметне за подходящо за конкретния пациент. Поради биоеквивалентността на парентералните и перорални форми, може да се прилага същата дозировка.

Дозировка

Могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране на Левокса:

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

Показание	Дневна дозова схема (според тежестта на инфекцията)	Обща продължителност на лечението ¹ (според тежестта на инфекцията)
Придобита в обществото пневмония	500 mg един или два пъти дневно	7 – 14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Усложнени инфекции на отделителната система	500 mg веднъж дневно	7 – 14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата меките тъкани	500 mg един или два пъти дневно	7 – 14 дни
Инхалаторен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

¹Продължителността на лечението включва интравенозно плюс перорално лечение. Времето, необходимо за преминаване от интравенозно на перорално лечение зависи от клиничната ситуация, но обикновено е 2 до 4 дни.

Специални популации

Дозировка при пациенти с 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>първоначална доза:</i> 250 mg	<i>първоначална доза:</i> 500 mg	<i>първоначална доза:</i> 500 mg
50 – 20 ml/min	<i>последваща:</i> 125 mg/24 часа	<i>последваща:</i> 250 mg/24 часа	<i>последваща:</i> 250 mg/12 часа
19 - 10 ml/min	<i>последваща:</i> 125 mg/48 часа	<i>последваща:</i> 125 mg/24 часа	<i>последваща:</i> 125 mg/12 часа
< 10 ml/min (вкл. хемодиализа и CAPD) ¹	<i>последваща:</i> 125 mg/48 часа	<i>последваща:</i> 125 mg/24 часа	<i>последваща:</i> 125 mg/24 часа

¹ Не се налага приемане на допълнителни дози след хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).



Нарушена чернодробна функция

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция, тъй като левофлоксацин се метаболизира в незначителна степен в черния дроб и се екскретира основно чрез бъбреците.

Популация в старческа възраст

Не се налага корекция на дозировката при пациенти в старческа възраст, освен в случаите на нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4 „Тендинити и руптура на сухожилия“ и „Удължаване на QT интервала“).

Педиатрична популация

Приложението на Левокса е противопоказано при деца и юноши (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Левокса 5 mg/ml инфузионен разтвор е предназначен само за бавна интравенозна инфузия, която се прилага веднъж или два пъти дневно. Времето за инфузия трябва да бъде най-малко 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Левокса 5 mg/ml инфузионен разтвор (вж. точка 4.4).

За несъвместимости вижте точка 6.2 , а за съвместимост с други инфузионни разтвори вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Левокса инфузионен разтвор не трябва да се прилага:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество, към други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с епилепсия
- при пациенти с анамнеза за увреждания на сухожилията, свързани с приложението на флуорохинолони
- при деца или юноши
- по време на бременност
- по време на кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

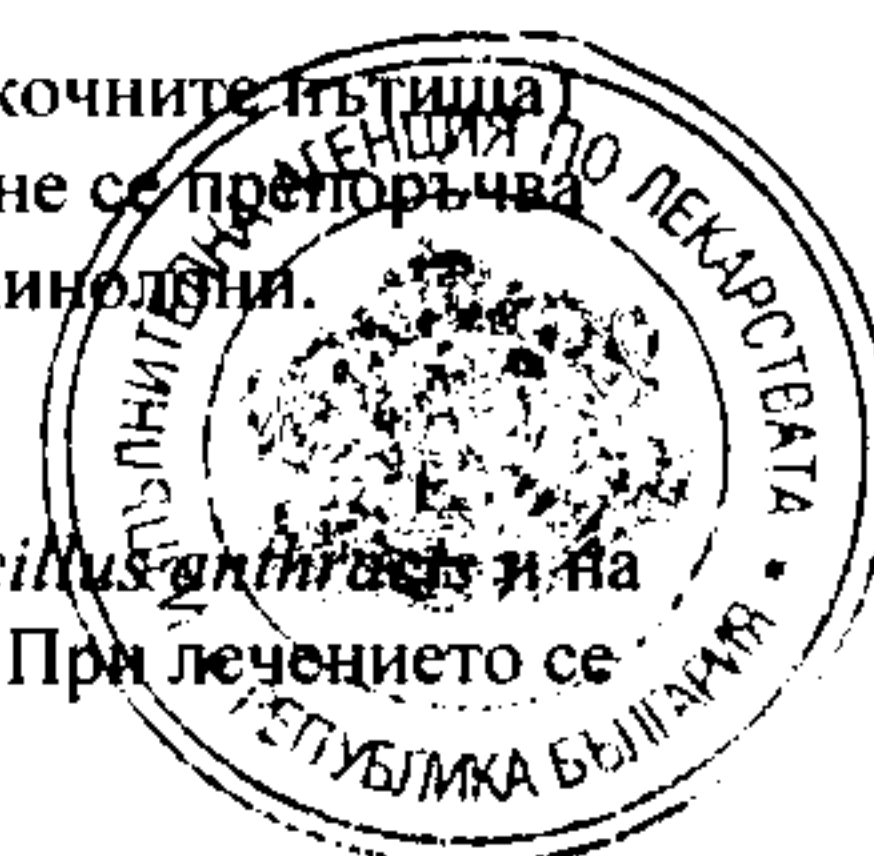
Риск от резистентност

Голяма е вероятността метицилин-резистентните *S. aureus* да притежават кръстосана резистентност спрямо флуорохинолони, включително левофлоксацин. По тази причина, левофлоксацин не се препоръчва за лечение на доказани или подозирани MRSA инфекции, докато лабораторните резултати не потвърдят чувствителността на микроорганизмите към левофлоксацин (и в случай, че обичайните препоръчвани антибактериални средства за лечение на инфекции, причинени от MRSA са неподходящи).

Резистентността на *E. coli* (най-честият патоген, причиняващ инфекции на пикочните пътища) към флуорохинолони варира в рамките на Европейския съюз. При предписване се препоръчва да се има предвид локално честотата на резистентност на *E. coli* към флуорохинолони.

Инхалаторен антракс

Употребата при хора се основава на *in vitro* данните за чувствителност на *Bacillus anthracis* и на експериментални данни върху животни заедно с ограничени данни при хора. При лечението се



спазват националните и/или международни консенсусни документи по отношение на 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, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Левофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Продължителност на инфузията

Препоръчаната продължителност на инфузията, която трябва да се съблюдава е поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Левокса инфузионен разтвор . Известно е, че по време на инфузия на левофлоксацин могат да настъпят тахикардия и временно понижаване на кръвното налягане. В редки случаи, като последицие от рязък спад на кръвното налягане може да настъпи циркулаторен колапс. Ако настъпи рязко спадане на кръвното налягане по време на инфузията на левофлоксацин (*l*-изомер на офлоксацин), инфузията трябва да бъде прекратена незабавно.

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 се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган, при пациенти, получаващи дневни дози по 1000 mg левофлоксацин и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

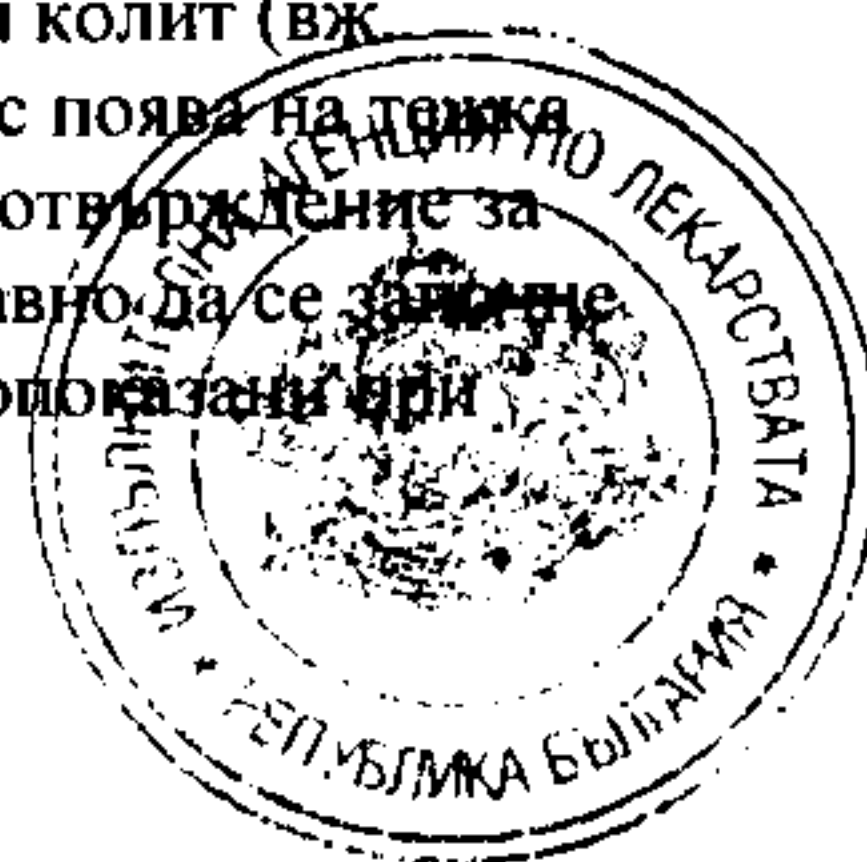
При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако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

Миоклонус

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

Clostridium difficile-свързано заболяване

Диария, особено ако е тежка, упорита и/или с кървави примеси, по време на или след лечение с левофлоксацин (включително няколко седмици след лечението), може да бъде симптоматична за *Clostridium difficile*-свързано заболяване (CDAD). Тежестта на CDAD варира по степен от лека до животозастрашаваща, като най-тежката форма е псевдомембранозен колит (вж. точка 4.8). Ето защо е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти с поява на тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. При съмнение или потвърждение за CDAD веднага трябва да се прекрати употребата на левофлоксацин и незабавно да се започне подходяща терапия. Продукти, които инхибират перисталтиката, са противопоказани при такава клинична ситуация.



Пациенти предразположени към гърчове

Хинолоните могат да понижат гърчовия праг и това да доведе до припадъци. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и както другите хинолони, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, предразположени към гърчове или при съпътстващо лечение с активни вещества, които понижават церебралния гърчов праг, като теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни гърчове (вж. точка 4.8), лечението с левофлоксацин трябва да се преустанови.

Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Пациентите с латентни или изявиени дефекти в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата могат да проявят склонност към хемолитични реакции при лечение с хинолонови антибактериални средства. При прилагане на левофлоксацин при тези пациенти трябва да се извършва внимателно мониториране, особено за поява на хемолиза.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Левофлоксацин се елиминира основно чрез бъбреците, поради което е необходимо при пациенти с бъбречни нарушения дозата на Левокса да се коригира (вж. точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), които понякога настъпват след началната доза (вижте точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да прекратят лечението и да се свържат с лекуващия си лекар или с лекар от бърза помощ, които ще приложат съответните спешни мерки.

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

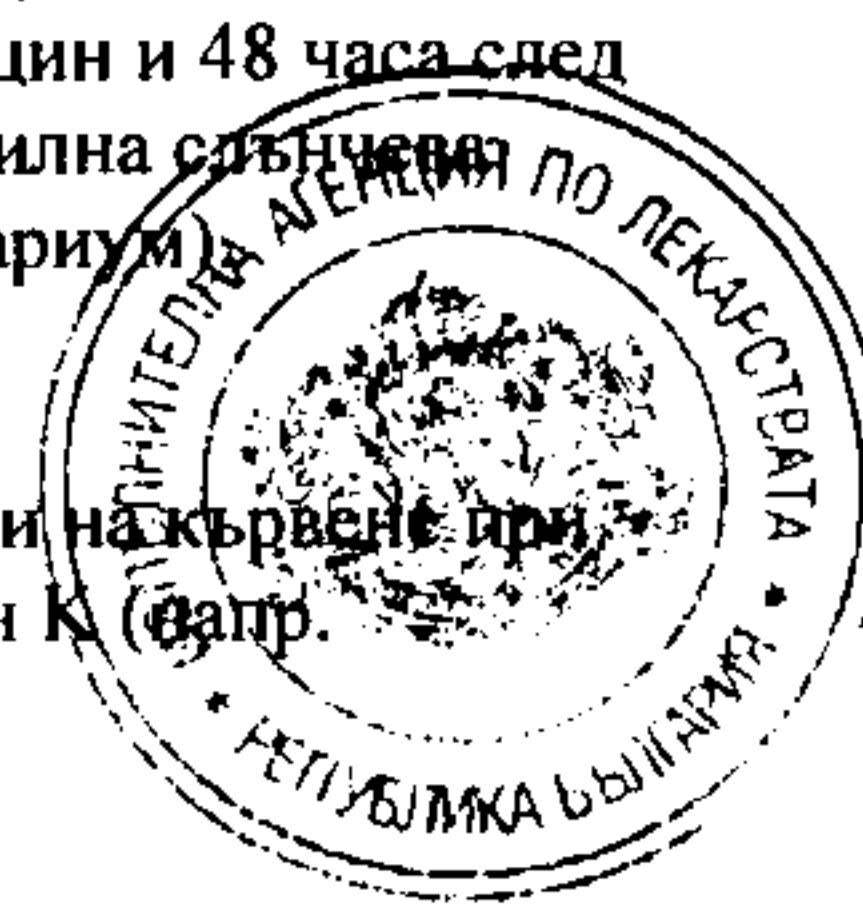
Както при всички хинолони се съобщава за нарушение в нивата на кръната захар, включващи, както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет. Лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати незабавно, ако пациентът съобщи за дисгликемия и трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия която не включва флуорохинолони.

Превенция на фотосенсибилизация

При лечение с левофлоксацин е наблюдавана поява на фоточувствителност (вж. точка 4.8). С цел превенция на фотосенсибилизация по време на лечението с левофлоксацин и 48 часа след прекратяването му се препоръчва пациентите да не се излагат ненужно на силна слънчева светлина или на изкуствени УВ лъчи (например ултравиолетова лампа, солариум).

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Поради възможно повишаване на показателите за коагулация (PT/INR) и/или на кръвене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонист на витамин К (напр.



варфарин), показателите за коагулация трябва да се проследяват при едновременно приложение на тези лекарства (вж. точка 4.5).

Психотични реакции

Наблюдавани са психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, вкл. левофлоксацин. Много рядко те прогресират до суицидни мисли и поведение, понякога дори след прилагане на еднократна доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие подобни реакции, приемът на левофлоксацин трябва да се преустанови незабавно при първите признаци или симптоми на тези реакции и пациентите трябва да се посъветват да се обърнат към лекаря, назначил терапията, за насоки. Трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия, която не включва флуорохинолони и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психични заболявания.

Удължаване на QT - интервала

Необходимо е повишено внимание, когато флуорохинолони, вкл. левофлоксацин се прилагат при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

- синдром на вроден удължен QT интервал.
- едновременно приложение с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмици клас Ia и III, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици).
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия).

Пациентите в старческа възраст и жените са по-чувствителни към средства, които удължават QTc интервала. Поради това, се изисква повишено внимание когато се използват флуорохинолони при тези популации пациенти, вкл. левофлоксацин. (Вж точки 4.2 „Популация 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

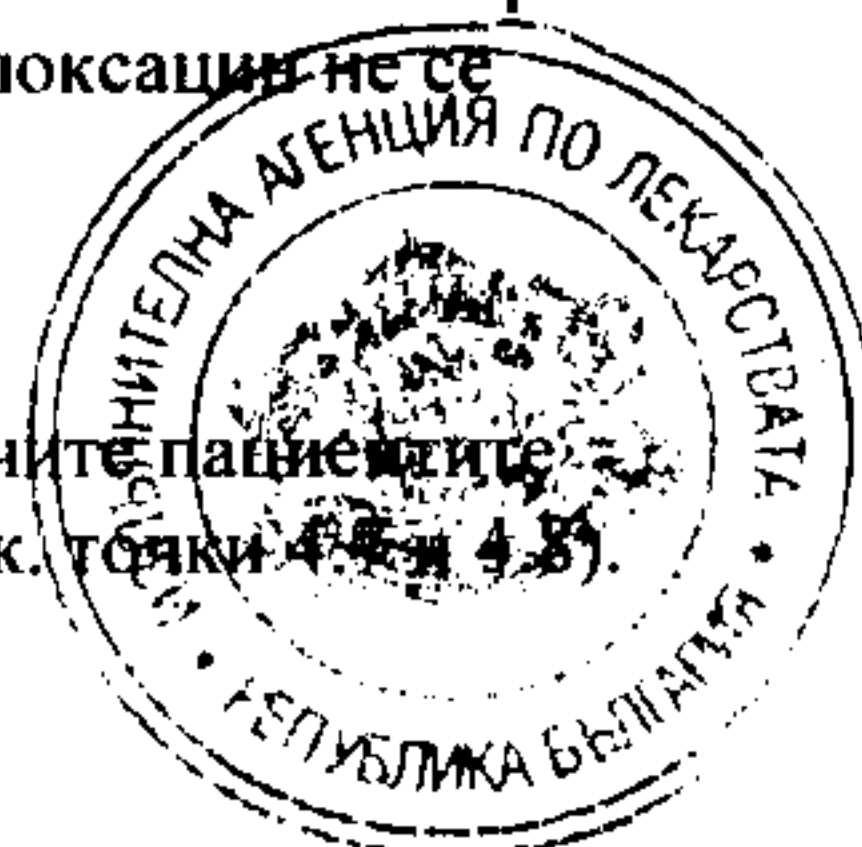
Случаи на чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност са докладвани с левофлоксацин, предимно при пациенти с тежки съпътстващи заболявания, напр. сепсис (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят лечението и да се свържат със своя лекар, ако се появят признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като анорексия, иктер, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

Обостряне на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, притежават нервно-мускулни блокиращо действие и могат да обострят мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. След употреба на флуорохинолони при пациенти с миастения гравис в постмаркетинговия период са наблюдавани свързани с приложението им сериозни нежелани реакции, включително смъртни случаи и необходимост от подпомагане на дишането. Употребата на левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с анамнеза за миастения гравис (вж. точка 4.8).

Нарушения на зрението

При увреждане на зрението или ако се наблюдават някакви ефекти върху очите пациентите трябва да бъдат консултирани незабавно от специалист по очни болести (вж. точки 4.4 и 4.8).



Суперинфекция

Употребата на левофлоксацин, особено ако е продължителна, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Ако по време на лечението възникне суперинфекция, трябва да бъдат взети подходящи мерки.

Аневризма и 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 употреба 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).

Следователно флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след обмисляне на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата или заболяване на сърдечните клапи, 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. 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 дисекция на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклъстен артериит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекция 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 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.

Нарушения на кръвта

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

Влияние върху лабораторни изследвания

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, определянето на опиати в урината може да покаже фалшиво-положителни резултати и да се наложи потвърждаването на получените позитивни резултати при теста с по-специфични методи.

Левофлоксацин може да инхибира растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и следователно може да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологичната диагностика на туберкулоза.

Помощно(и) вещество(а)

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 177,10 mg (7,70 mmol) натрий в 50 ml или 354,20 mg (15,40 mmol) натрий в 100 ml инфузионен разтвор, което е еквивалентно на 8,85 % или 17,71 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастни.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху левофлоксацин

Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни средства

При клинично проучване не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и теофилин. Все пак е възможно да настъпи изразено снижаване на гърчовия праг при едновременно приложение на хинолони и теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други средства, които понижават гърчовия праг. Концентрациите на левофлоксацин са с около 13 % по-високи при наличие на фенбуфен, отколкото при самостоятелно приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин се понижава от циметидин (24 %) и пробенецид (34 %). Това е така, защото и двете лекарства могат да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Въпреки това, получените в проучването статистически значими фармакокинетични разлики при изследваните дози вероятно няма да имат клинична значимост.

Необходимо е повишено внимание, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарства, които имат ефект върху тубулната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречно увреждане.

Кортикостероиди

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

Друга значима информация

Клинични фармакологични проучвания показват, че фармакокинетиката на левофлоксацин не се повлиява в клинично значима степен при едновременно приложение на левофлоксацин със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефект на левофлоксацин върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

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

Антагонисти на Витамин К

Повишени показатели за коагулация (PT/INR) и/или кървене, които могат да бъдат в тежка форма, се наблюдават при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (например варфарин). По тази причина, тестовете за коагулация трябва да се следят при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К (вж. точка 4.4).

Лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала

Левофлоксацин, подобно на други флуорохинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на лечение с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (например антиаритмици клас IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4 „Удължаване на QT-интервала”).

Друга важна информация

В проучване за фармакокинетично взаимодействие, левофлоксацин не повлиява фармакокинетиката на теофилина (който е субстрат на CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е инхибитор на CYP1A2.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за употреба на левофлоксацин при бременни жени са ограничени. Проучвания върху животни не показват пряк или непряк увреждащ ефект по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Въпреки това, поради липсата на данни при хора и поради експериментално установен риск от увреждания на носещите хрущали при растящия организъм след прилагане на флуорохинолони левофлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Левофлоксацин е противопоказан за употреба при кърмещи жени. Няма достатъчно информация за екскрецията на левофлоксацин в майчиното мляко, но другите флуорохинолони се екскретират в майчиното мляко. Поради липсата на данни при хора и поради експериментално установен риск от увреждания на носещите хрущали при растящия организъм след прилагане на флуорохинолони левофлоксацин не трябва да се използва при жени, които кърмят (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Левофлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивността при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Левофлоксацин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани лекарствени реакции (например замаяване/световъртеж, сънливост, зрителни смущения) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и да реагират, поради което е възможно да възникне опасност от ситуации, в които тези способности са от особена важност (например шофиране и 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.

Нежеланите реакции са подредени по честота, според 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 ($< 1/10\,000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Нежелани реакции в табличен вид

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 кандидозни инфекции; патогенна резистентност		



Нарушения на кръвта и лимфната система		левкопения еозинофилия	тромбоцитопения неутропения	костномозъчна недостатъчност, включително апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			ангиоедем свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	анафилактичен шок ^a анафилactoиден шок ^a (вж. точка 4.4)
Ендокринни нарушения			синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	хипогликемия особено при пациенти с диабет, хипогликемична кома (вж. точка 4.4)	хипергликемия (вж. точка 4.4)
Психични нарушения*	безсъние	тревожност състояние на обърканост нервност	психотични реакции (напр. с халюцинации, параноя) депресия тревога абнормни сънища кошмари делириум нарушение на паметта	психотични нарушения със склонност за самонараняване, включително суицидни мисли или опити за самоубийство (вж. точка 4.4), мания
Нарушения на нервната система*	главоболие замайване	сънливост тремор дисгеузия	конвулсии (вж. точки 4.3 и 4.4) парестезия	периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4), сензомоторна периферна невропатия (вж. точка 4.4); паросмия, включително аносмия, дискинезия, екстрапирамидни нарушения, агеузия, синкоп, бенигнен интракраниален хипертония, миоклонус

Нарушения на очите*			зрителни нарушения, като замъглено зрение (вж. точка 4.4)	преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4), увеит
Нарушения на ухото и лабиринта*		вертиго	тинитус	загуба на слуха, нарушения на слуха
Сърдечни нарушения**			тахикардия палпитации	камерна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест, камерна аритмия и torsade de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за QT удължаване), удължаване на QT-интервала на ЕКГ (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**	<u>Отнася се само за iv лекарствени форми:</u> флебит		хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея		бронхоспазъм, алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	диария повръщане гадене	болка в областта на корема диспепсия флатуленция запек		диария – кървава диария, която в много редки случаи може да бъде показател за ентероколит, вкл. псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4), панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	повишени стойности на чернодробните ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	повишени стойности на билирубин в кръвта		жълтеница и тежки чернодробни увреждания, включително фатални случаи с остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки съпътстващи заболявания (вж. точка 4.4), хепатит

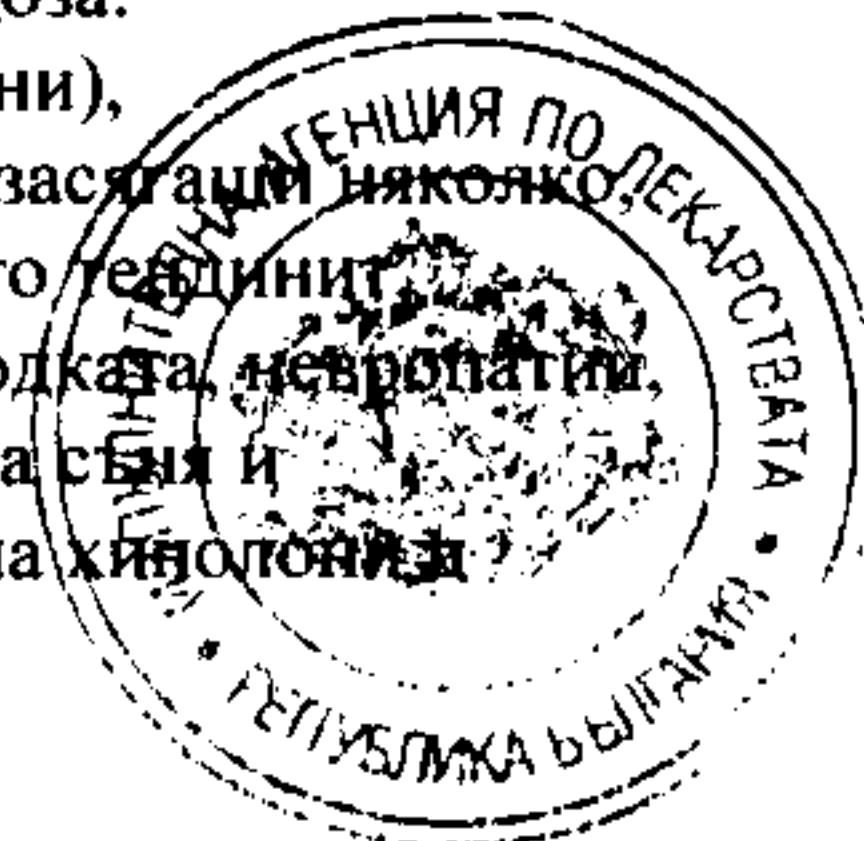


Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^b		обрив пруритус уртикария хиперхидроза	лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), фиксирана лекарствена ерупция	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4), левкоцитокластен васкулит, стоматит, хиперпигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		артралгия миалгия	увреждания на сухожилията (вж. точки 4.3 и 4.4), вкл. тендинит (напр. тендинит на Ахилесовото сухожилие), мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4).	рабдомиолиза, руптура на сухожилия (напр. на Ахилесовото сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4), руптура на лигамент, руптура на мускул, артрит.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		повишени стойности на серумния креатинин	остра бъбречна недостатъчност (напр. вследствие интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	<u>Отнася се само за iv лекарствени форми:</u> Реакции на мястото на инфузия (болка, зачервяване)	астения	пирексия	болка (вкл. болка в областта на гърба, гърдите и крайниците)

^a Анафилактични и анафилактоидни реакции могат понякога да се наблюдават дори след първата доза.

^b Кожно-лигавични реакции понякога могат да се появят 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 слуха и зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинололиди.



флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

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

Други нежелани ефекти, които се свързват с приложението на флуорохинолони са:

- пристъпи на порфирия при пациенти, страдащи от 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

По данни на проучвания за токсичност, проведени върху животни или на фармакологични проучвания със супратерапевтични дози, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране с Левокса инфузионен разтвор са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замаяване, нарушено съзнание, конвулсивни гърчове, удължаване на QT-интервала.

В постмаркетинговия период са наблюдавани ЦНС ефекти, като: състояние на обърканост, конвулсии, миоклонус, халюцинации и тремор.

При предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Необходимо е ЕКГ мониториране, поради възможност от удължаване на QT интервала. Хемодиализата, включително перитонеалната диализа и CAPD, не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хинолонови антибактериални средства, Флуорохинолони, АТС код: J01MA12

Левифлоксацин е синтетично антибактериално средство от групата на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер 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 бактерицидната активност на левофлоксацин зависи от съотношението на максималната серумна концентрация (C_{max}) или площта под кривата (AUC) и минималната инхибираща концентрация (MIC).

Механизъм на резистентност

Резистентност към левофлоксацин се придобива поетапно чрез мутации в двата типа II топоизомеразата, ДНК гиразата и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност, като нарушена пропускливост на клетъчните мембрани (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс-механизми могат също да окажат влияние върху чувствителността към 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

Препоръчаните от EUCAST гранични стойности на MIC за левофлоксацин, които разграничават чувствителните микроорганизми от чувствителните микроорганизми при повишена експозиция, и чувствителните при повишена експозиция от резистентните микроорганизми, са представени в таблицата по-долу за изследваните стойности на MIC (mg/l):

EUCAST клинични гранични стойности на MIC за левофлоксацин (версия 12.0, 2022-01-01):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacterales	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 0,001 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
Coagulase-negative staphylococci		
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Streptococcus groups A, B, C and G	$\leq 0,001 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06 \text{ mg/l}$	$> 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125 \text{ mg/l}$	$> 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Helicobacter pylori</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i> ^{1,2}	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Aeromonas</i> spp.	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
<i>Vibrio</i> spp.	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,25 \text{ mg/l}$
PK-PD (несвързани с вида) гранични стойности	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$

¹ само за неусложнени инфекции на пикочните пътища

² чувствителността може да се предвиди от чувствителността към ципрофлоксацин

Честотата на резистентност може да варира географски и с времето за определени видове, поради което е желателно да има информация за локалната резистентност, особено когато се лекуват тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси и мнението на специалист, когато разпространението на резистентност е такова, че ползата от лекарствения продукт при някои видове инфекции е под въпрос.



Обичайно чувствителни видове

Аеробни грам-положителни бактерии

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus methicillin-чувствителни
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, group C и G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Аеробни грам-отрицателни бактерии

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Анаеробни бактерии

Peptostreptococcus

Други

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



Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем

Аеробни грам-положителни бактерии

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus methicillin-резистентни[#]

Коагулаза отрицателни *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

Вродено резистентни шамове

Аеробни грам-положителни бактерии

Enterococcus faecium

[#] Метицилин-резистентните *S. aureus* е много вероятно да притежават ко-резистентност към флуорохинолони, включително и към левофлоксацин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложеният левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно, като максимални плазмени концентрации се достигат до 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99 – 100 %.

Храната има незначителен ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Равновесно състояние се достига до 48 часа след прилагане на 500 mg веднъж или два пъти дневно.

Разпределение

Приблизително 30-40 % от левофлоксацин се свързват с плазмените протеини.

След еднократно и многократно прилагане на 500 mg средният обем на разпределение е приблизително 100 l, което показва широко разпределение в телесните тъкани.

Проникване в тъканите и телесните течности:

Левофлоксацин пенетрира в бронхиалната лигавица и бронхиалния секрет, в алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността на кожните мехури), простатната тъкан и урината. Прониква в незначителна степен в цереброспиналната течност.



Биотрансформация

Левовфлоксацин се метаболизира в съвсем слаба степен, с метаболити десметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити съставят < 5 % от дозата и се екскретират в урината. Левовфлоксацин 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 часа). Екскрецията се осъществява главно през бъбреците (> 85 % от приложената доза).

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

Няма големи различия във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което показва, че пероралният и интравенозният начин на приложение са взаимно заменяеми.

Линейност

Левовфлоксацин има линейна фармакокинетика при диапазон от 50 до 1 000 mg.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се повлиява от бъбречно увреждане. С намаляване на бъбречната функция, намаляват и елиминирането през бъбреците и бъбречния клирънс, а елиминационният полуживот се удължава, както се вижда от таблицата по-долу:

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност след прилагане на еднократна 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 статистически значими разлики в кинетиката на левофлоксацин при млади и пациенти в старческа възраст, освен разликите в креатининовия клирънс.

Различия, обусловени от пола

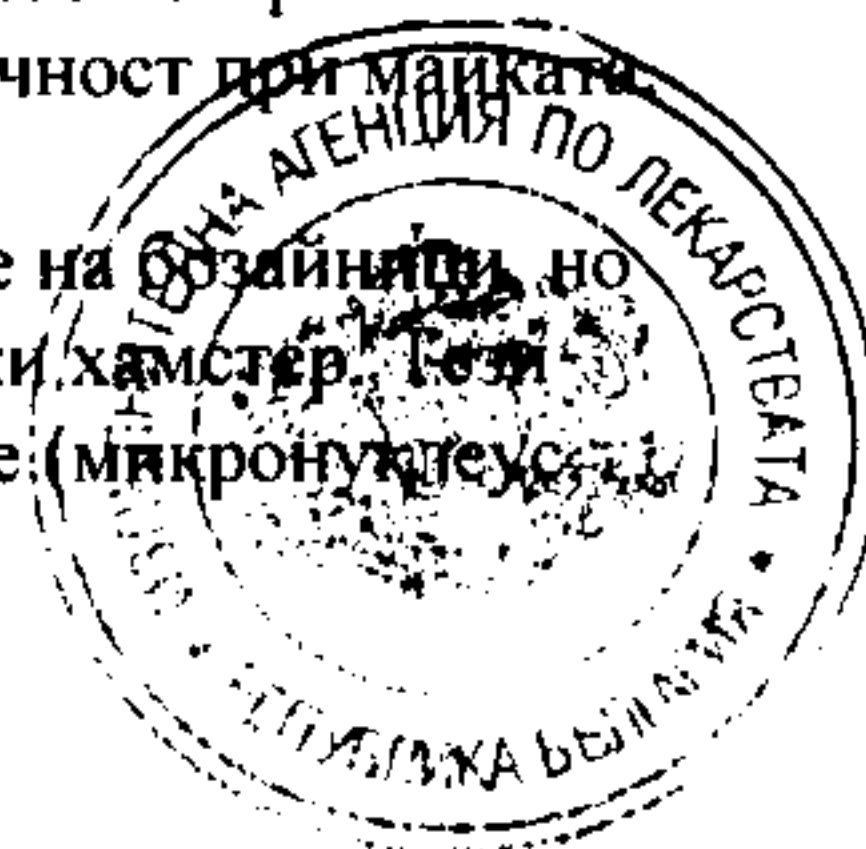
Отделни анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови различия във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма доказателства за клиничната значимост на тези различия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните проучвания на еднократна доза токсичност, хронична токсичност, карциногенен потенциал и токсичност за репродукцията и развитието.

Левовфлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивността при плъхове и единственият му ефект върху плода е забавено съзряване вследствие токсичност при майката.

Левовфлоксацин не предизвиква генни мутации в бактериалните или клетките на бозайници, но предизвиква *in vitro* хромозомни аберации в белодробните клетки на китайски хамстер. Тези ефекти могат да се дължат на инхибиране на топоизомераза II. *In vivo* тестове: (микронуклеус, ...)



обмен на сестрински хроматиди, непредвиден синтез на ДНК, доминантни летални тестове) не показват генотоксичен потенциал.

Изследванията върху мишки показват, че левофлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. При изследване за фотомутагенност левофлоксацин не показва генотоксичен потенциал. При проучване за фотоканцерогенност се наблюдава редуциране на туморното развитие.

Като други флуорохинолони, левофлоксацин показва ефекти върху хрущялите (отлепване и кухини) при плъхове и кучета. Тези находки са по-изразени при младите животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Солна киселина 5N (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Левокса инфузионен разтвор не трябва да се смесва с хепарин или алкални разтвори (например натриев хидроген карбонат).

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Срок на годност в опаковка за продажба: 3 години
Срок на годност след премахване на външната опаковка: 3 дни (при стайно осветление)
Срок на годност след перфориране на гумената запушалка: (вж.точка 6.6)

След първо отваряне:

От микробиологична гледна точка, освен в случаите, когато начинът на отваряне изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва незабавно да се използва. Ако не се използва незабавно, срокът и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флаконите във външната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 ml флакон от прозрачно стъкло тип I, запечатан с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева капачка. Всеки флакон съдържа 50 ml разтвор. Опаковки от 1, 5 и 20 флакона.

100 ml, флакон от прозрачно стъкло тип I, запечатан с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева капачка. Всеки флакон съдържа 100 ml разтвор. Опаковки от 1, 5 и 20 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба. Неизползваното количество се изхвърля.



Продуктът трябва да се провери визуално за частици и промяна в цвета преди приложение. Използва се само бистър зеленикавожълт разтвор без примес на частици.

Левокса инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно (до 3 часа) след перфориране на гумената запушалка, за да се избегне бактериално замърсяване. По време на инфузия не е необходимо продуктът да се предпазва от светлина.

Този лекарствен продукт може да се прилага самостоятелно или с един от следните разтвори:

0,9 % разтвор на натриев хлорид

5 % декстроza инжекционна

2,5 % декстроza в разтвор на Рингер

Комбинирани разтвори за парентерално хранене (аминокиселини, въглехидрати, електролити)

Химичната и физична съвместимост на левофлоксацин инфузионен разтвор с горните разтвори е демонстрирана в продължение на 4 часа при стайни условия.

Вж. точка 6.2 за несъвместимости.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100230

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

Дата на първо разрешаване: 01.04.2011 г.

Дата на последно подновяване: 03.01.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02.09.2024

