

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левор 5 mg/ml инфузионен разтвор
Levor 5 mg/ml solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160026
Разрешение №	67585
BG/MA/MP -	22-01-2025
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

50 ml от инфузионния разтвор съдържат 250 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) като левофлоксацин хемихидрат (*levofloxacin hemihydrate*).
100 ml от инфузионния разтвор съдържат 500 mg левофлоксацин (*levofloxacin*) като левофлоксацин хемихидрат (*levofloxacin hemihydrate*).

Помощни вещества с известно действие:

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

Жълтеникаво-зеленикав разтвор без видими частици, изотоничен разтвор с pH от 4,5 до 5,1 и осмоларитет от 290 mOsmol/kg $\pm$ 5%.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Левор 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;
- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

За по-долу изброените инфекции Левор трябва да се използва само, когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно 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 препоръки за подходяща употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левор инфузионен разтвор се прилага чрез бавна интравенозна инфузия веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и от чувствителността на предполагаемия патогенен причинител. Лечението с Левор след първоначално приложение на интравенозния препарат, може да бъде завършено с подходяща перорална форма според КХН на филмираните таблетки и ако се сметне за подходящо за конкретния пациент. Поради биоеквивалентността на парентералната и пероралната форма, може да се прилага същата доза.



Дозировка

Могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране на Левор:

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

Показание	Дневна дозова схема (според тежестта)	Продължителност на лечението ¹ (според тежестта)
Придобита в обществото пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 – 14 дни
Пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 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
Инхалационен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

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

Специални популации

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

	Дозова схема		
	250 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/12h
Креатининов клирънс	Първа доза: 250 mg	Първа доза: 500 mg	Първа доза: 500 mg
50 – 20 ml/min	След това: 125 mg/24h	След това: 250 mg/24h	След това: 250 mg/12h
19 – 10 ml/min	След това: 125 mg/48h	След това: 125 mg/24h	След това: 125 mg/12h
<10 ml/min (включителни хемодиализа и НАПД) ¹	След това: 125 mg/48h	След това: 125 mg/24h	След това: 125 mg/24h

¹ Не 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“ и „Удължаване на QT интервала“).

Педиатрична популация

Левор е противопоказан при деца и юноши (виж точка 4.3).

Начин на приложение



Левор инфузионен разтвор е предназначен единствено за бавна интравенозна инфузия, прилага се веднъж или два пъти дневно. Времето за инфузия трябва да бъде поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Левор инфузионен разтвор (вж. точка 4.4).

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

4.3 Противопоказания

Левифлоксацин не трябва да се прилага:

- при пациенти, свръхчувствителни към левифлоксацин или други хинолони, и някои 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).

Резистентност

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 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.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи (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. Левифлоксацин 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 Левор инфузионен разтвор. За офлоксацин се знае, че по време на инфузия, може да се развие тахикардия и временно понижаване на кръвното налягане. В редки случаи като следствие от рязкото спадане на кръвното налягане, може да настъпи циркулаторен колапс. При настъпване на рязко спадане на кръвното налягане по време на инфузията на левофлоксацин (1- изомер на офлоксацин), инфузията трябва да бъде прекратена незабавно.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 7.70 mmol (177,10 mg) натрий за доза от 50 ml и 15,40 mmol (354,20 mg) за доза от 100 ml. Да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит може да възникне рядко.

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 пациенти на възраст над 60 години, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти приемащи дневни дози от 1000 mg, 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 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.

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, потискащи перисталтиката са противопоказани при тази клинична ситуация.

Пациенти предразположени към припадъци

Хинолоните могат да снижат прага на припадъци и могат да предизвикат припадък. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и, както при другите 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 хинолони.



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 Левор 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.

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.

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 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 (вж. 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-интервал;
- 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 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 опиати в урината може да дава фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо да се потвърди положителните резултати за опиати с по-специфичен метод.



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

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 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 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 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, гигантоклетъчен 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.

В случай на 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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху Левор

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 и при 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 активни вещества: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефекти на Левор 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 (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.

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 репродуктивната 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

Левофлоксацин 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 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 $\leq 1/100$), 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	костномозъчна недостатъчност, включително апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиедем Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок ^a Анафилактоиден шок ^a (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти с диабет (вж. точка 4.4)	Хипергликемия, Хипогликемична кома (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Психични нарушения*	Безсъние	Тревожност	Психични реакции	Психични нарушения със



		Състояние на обърканост Нервност	(напр. с халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Ярки сънища Кошмари	самозастрашаващо поведение, включващи суицидни идеация или опит за самоубийство (вж. точка 4.4); Мания
Нарушения на нервната система*	Главоболие Замаяност	Сънливост Тремор Дисгеузия	Конвулсия (вж. точки 4.3 и 4.4) Парастезия	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Периферна сензорна моторна невропатия (вж. точка 4.4) Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапирамидни нарушения Агеузия Синкоп Бенигна интракраниална хипертония Миоклонус
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 <i>torsades de pointes</i> (съобщавано предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT), Удължен QT в електрокардиогра ма (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**	<u>Само за iv</u> <u>форма:</u> Флебит		Хипотония	
Респираторни, гърдни и		Диспнея		Бронхит



медиастенални нарушения				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
Хепато-билиарни 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	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	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 Артромиозит



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*	<u>Само за i.v. форма:</u> Реакции на мястото на инфузия (болка зачервяване)	Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гръдния кош и крайниците)

* Анафилактични и анафилктоидни реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

^b кожно-лигавични реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза

Други нежелани реакции, свързани с приложението на флуорохинолони включват:

- Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия.

* Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни 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 и невралгии, умора, психиатрични симптоми (включително нарушения на съня, тревожност, пристъпи на паника, депресия и мисли за самоубийство), нарушение на паметта и концентрацията, увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянето) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, 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).

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:

Изпълнителната агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев”
№8, гр. София 1303
тел.: +359 2 89 03 417
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 са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замаяност, нарушено съзнание и конвулсивни припадъци, удължаване на QT-интервала.

Ефекти върху ЦНС, включващи състояние на обърканост, конвулсии, миоклонус, хипорефлексия 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. 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 топоизомеразата 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 топоизомеразата IV. Други механизми на резистентност като бариери на пропускливостта (чести 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
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</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. Тестовете 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 потвърдени 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

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila 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 гръбначно-мозъчната течност.

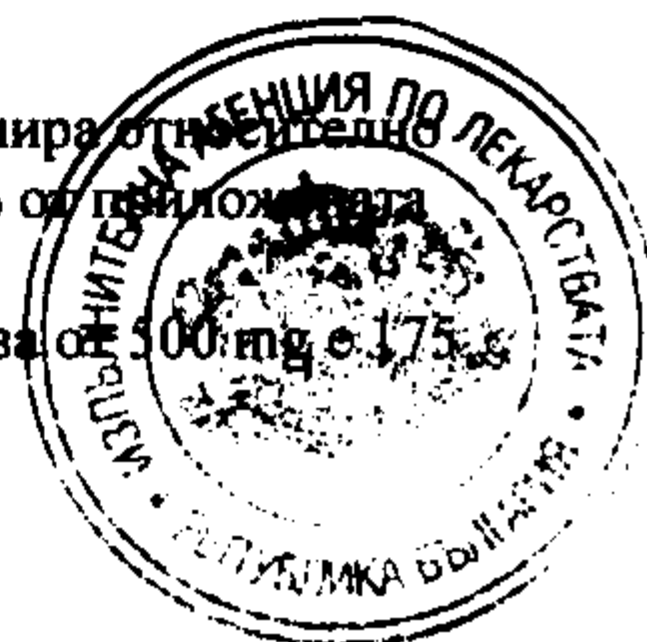
Биотрансформация

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/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 1000 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 старческа възраст

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин при млади и пациенти в старческа възраст, освен тези свързани с разлики в креатининовия клирънс.

Полови разлики

Отделни анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма данни тези полови разлики да са от клинично значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност на единична доза и при многократно прилагане, карциногенен 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 тест 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



Натриев хлорид
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с хепарин или алкални разтвори (напр. натриев бикарбонат).

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти освен с тези, отбелязани в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след перфорация на гумената запушалка: незабавна употреба (вж. точка 6.6)

От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Преди употреба проверете визуално. Само бистри разтвори без частици, могат да бъдат използвани.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип I 50 ml с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка. Опаковки от 5 флакона.

Флакон от прозрачно стъкло тип I 100 ml с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка. Опаковки от 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Левор инфузионен разтвор трябва да бъде използван незабавно (в рамките на 3 часа) след перфорация на гумената запушалка с цел предпазване от бактериално замърсяване. Не е необходимо предпазване от светлина по време на инфузия.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

Разтворът трябва да бъде визуално проверен преди приложение. Трябва да се използва само ако разтворът е бистър, жълтеникаво-зеленикав разтвор без видими частици.

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

Смесване с други инфузионни разтвори:

Левор е съвместим със следните инфузионни разтвори:

- 0,9% разтвор на натриев хлорид.
- 5% глюкоза за инжекции.
- 2,5% разтвор на глюкоза в Рингер.
- Комбинирани разтвори за парентерално хранене (аминокиселини, глюкоза, електролити).



Виж точка 6.2 за несъвместимости.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. „Г.М.Димитров” №1, гр. София 1172, България
тел.: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20160026

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

Дата на първо разрешаване: 18 януари 2016 г.
Дата на последно подновяване: 19 февруари 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2024

