

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20115176
Разрешение №	67573
BG/MA/MP -	21-01-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левор 500 mg филмирани таблетки
Levor 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Левор съдържа 500 mg левофлоксацин (*levofloxacin*), като 512,46 mg левофлоксацин хемихидрат (*levofloxacin hemihydrate*).

Помощно вещество с известно действие: FD & C жълт #6/сънсет жълто алуминиево базиран пигмент.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Оранжеви, овални, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта. Таблетката може да бъде разделена на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Остър пиелонефрит и усложнени инфекции на уринарния тракт (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.

- Остър бактериален синусит;
- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит;
- Придобита в обществото пневмония;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
- Неусложнен цистит (вж. точка 4.4).

Левор може също да се използва за завършване на курса на лечение при пациенти, показали подобрене 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



Левофлоксацин таблетки се приемат веднъж или два пъти дневно. Дозата зависи от вида и сложността на инфекцията и от чувствителността на патогенния предполагаем причинител. Левофлоксацин таблетки могат да се прилагат 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 левофлоксацин:

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

Показание	Дневна дозова схема (според тежестта на заболяването)	Продължителност на лечението (според тежестта)
Остър бактериален синусит	500 mg веднъж дневно	10-14 дни
Бактериално обостряне на хронична обструктивна белодробна болест включително бронхит	500 mg веднъж дневно	7-10 дни
Придобита в обществото пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно	7-14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7-10 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 mg веднъж дневно	7-14 дни
Неусложнен цистит	250 mg веднъж дневно	3 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 еднократно дневно	8 седмици

Специални популации

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

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

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

Нарушена чернодробна функция

При тази група пациенти не се налага корекция на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значителна степен от черния дроб и се екскретира основно чрез бъбреците.



Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Левифлоксацин таблетки трябва да се приемат цели и с достатъчно количество течност. Те могат да бъдат разчупвани по делителната черта с цел адаптиране на дозата. Таблетките могат да бъдат приемани по време на хранене или между храненията. Левифлоксацин таблетки трябва да се приемат поне два часа преди или след приемане на желязни соли, цинкови соли, магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди или диданозин (*само комбинации на диданозин с алуминий- или магнезий-съдържащи буферизиращи средства*), и сукралфат, тъй като е възможно да се получи намаляване на абсорбцията му (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Левифлоксацин таблетки не трябва да се прилагат:

- при пациенти, свръхчувствителни към левифлоксацин 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 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 лечение на известни или подозирани инфекции с MRSA, освен ако чрез лабораторни резултати се потвърди чувствителност на микроорганизма спрямо левифлоксацин (и обичайно препоръчваните антибактериални средства за лечение на инфекции с MRSA са счетени за неподходящи).

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

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

Инхалационен антракс



Приложението при хора се основава на данни за чувствителността *in 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. 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.

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 е симптом на заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (CDAD). Тежестта на CDAD може да варира от лека до животозастрашаваща, като най-тежката форма 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, приема на левофлоксацин трябва да се спре незабавно и веднага да се започне подходящо лечение. В тази клинична ситуация лекарствени продукти, потискащи перисталтиката, са противопоказани.

Пациенти с предразположение към припадъци

Хинолоните могат да понижат прага на припадъци и да предизвикат припадък.

Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и както и другите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към припадъци или на съпътстващо лечение с активни вещества, които понижават 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

Пациентите 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, при пациенти с нарушена бъбречна функция дозата на Левор трябва 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), понякога последващи началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат със своя 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 нивата на 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 се прилагат едновременно (вж. точка 4.5).



Психотични реакции

Съобщавани са психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително и 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 такива реакции, приемът на левофлоксацин трябва да бъде преустановен и да се предприемат съответни 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, трициклически 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, 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 даде фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо да се потвърди положителният резултат за опиати с по-специфичен метод.

Левофлоксацин може да потисне растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и поради това е възможно да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологичното диагностициране 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 сърдечни 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.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа оцветителя FD & C жълт #6/сънсет жълто алуминиево базиран пигмент (E110), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху Левор



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

Сукралфат

Бионаличността на левофлоксацин таблетки значително се намалява, когато се прилага едновременно със сукралфат. Ако пациентът се нуждае от едновременно лечение със сукралфат и левофлоксацин, най-добре е сукралфат да се прилага 2 часа след таблетките левофлоксацин (вж. точка 4.2).

Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства

По време на клинично проучване не са открити фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Възможно е обаче да се получи изразено понижаване на церебралния праг на припадъци при едновременно приложение на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни средства, или други средства, понижавачи гърчовия праг. Концентрацията на левофлоксацин е около 13% по-висока в присъствието на фенбуфен в сравнение със самостоятелното му прилагане.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин притежават статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин се намалява от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двата медикамента са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Въпреки това, при изпитваните дози по време на проучването, е малко вероятно статистически значимите кинетични разлики да са клинично значими.

Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на левофлоксацин с лекарства, повлияващи тубулната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Друга важна информация

Клинични фармакологични проучвания показват, че фармакокинетиката на левофлоксацин не е повлияна в клинично значима степен при едновременно прилагане на левофлоксацин и следните медикаменти: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефекти на Левор върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

Полуживотът на циклоспорин се повишава с 33% при едновременно приложение с левофлоксацин.

Витамин К антагонисти

Съобщава се за 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 антагонисти (например варфарин). Поради това коагулационните тестове трябва да бъдат проследявани при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К (виж точка 4.4).



Лекарства, удължаващи QT-интервала

Левифлоксацин, както другите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (виж точка 4.4).

Друга съществена информация

В проучване за фармакокинетични взаимодействия, левифлоксацин не засяга фармакокинетиката на теофилин (който е тестов субстрат за CYP1A2). Това показва, че левифлоксацин не е CYP1A2 инхибитор.

Други форми на взаимодействия

Храна

Няма клинично значими взаимодействия с храна. Затова таблетките Левор могат да се прилагат независимо от приема на храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на левифлоксацин 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, левифлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (вж. точка 4.3 и 5.3).

Кърмене

Левифлоксацин е противопоказан при жени, които кърмят. Няма достатъчно информация за екскрецията на левифлоксацин в кърмата, въпреки че останалите флуорохинолони се екскретират в кърмата. Поради липса на данни при хора и поради факта, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левифлоксацин не бива да се прилага при кърмачки (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Левифлоксацин 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 8300 пациенти, както и продължителен постмаркетингов опит.

Честотите в таблицата са дефинирани съобразно следната конвенция: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), 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 ($\geq 1/1000$ до < 1/100)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до < 1/1000)	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			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)	хипергликемия, хипогликемична кома (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
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 суицидни мисли 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), парестезия	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>torsade de pointes</i> (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT), удължаване на QT в електро-кардиограма (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**	<u>само за i.v.</u> <u>форма:</u> флебит		хипотония	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		диспнея		бронхоспазм, алергичен пневмонит
Стомашно- чревни нарушения	диария, повръщане, гадене	абдоминална болка, диспнея, 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 чернодроб- ни ензими (AST/ALT, алкална фосфатаза, GGT)	повишен билирубин в кръвта		жълтеница и тежко чернодробно увреждане, вкл. случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежаване



				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 фото-чувствителност (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) (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*	само за i.v. форма: реакции на мястото на инфузия (болка, зачервяване)	астения	пирексия	болка (включително болка в гърба, гръдния кош и крайниците)

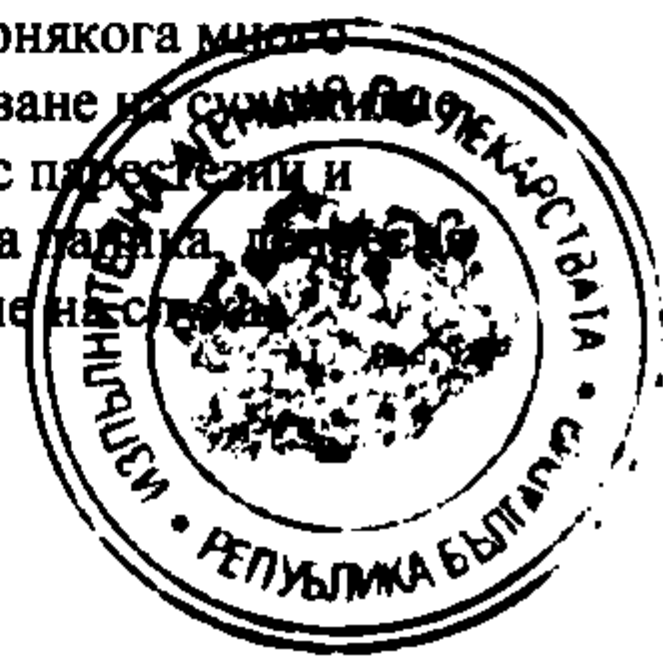
^a Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

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

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-органи 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 (включващи тревожност, пристъпи на паника, депресия) и самоубийствени мисли, нарушение на паметта и концентрацията,) и увреждане на слуха.



зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

******При 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 лекарствени реакции след разрешаване на лекарствения продукт за употреба 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
1303 София
Тел: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Ефекти върху ЦНС, включващи състояние на обърканост, конвулсии, миоклонус, 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. Антиацидите могат да се използват за защита на стомашната лигавица. Хемодиализата, в това число перитонеалната диализа и НАПД, не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални хинолони, флуорохинолони, АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетично антибактериално средство от клас флуорохинолони и е S (-) енантиомерът на рацемичното активно вещество офлоксацин.

Механизъм на действие

Като флуорохинолоново антибактериално средство левофлоксацин действа върху комплекса ДНК-ДНК гираза и топоизомераза IV.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

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



Механизъм на резистентност

Резистентност към левофлоксацин се придобива чрез поетапен процес на мутации в таргетните места и на двете топоизомерази тип II, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност, като бариери на пропускливостта (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми за ефлукс, могат също да повлияят на чувствителността спрямо левофлоксацин.

Наблюдава се кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие като цяло няма кръстосана резистентност между левофлоксацин и другите класове антибактериални средства.

Гранични стойности

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

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

Патоген	Чувствителен	Резистентен
<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 тя е от клинично значение при инфекции на респираторния тракт с *H. influenzae*.

³ Щамове с MIC стойности над граничните стойности за чувствителност са много редки или не са съобщавани все още. Тестовите за идентичност и антимикробна чувствителност са много редки или всеки такъв изолат трябва да се повтори 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 в зависимост от 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.

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 приложеният левофлоксацин бързо и почти напълно се абсорбира, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99-100%.

Храната има слаб ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Условията 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 тъкан, 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 дизметил-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 левофлоксацин се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6-8 часа). Екскрецията се извършва предимно чрез бъбреците (> 85% от приложената доза).

Средният привиден общ телесен клирънс на левофлоксацин след единична доза от 500 mg е 175 +/- 29,2 ml/min.

Няма големи разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага взаимозаменяемост на пероралния и интравенозния път.

Линейност

Левофлоксацин притежава линейна фармакокинетика в диапазон от 50 до 1000 mg.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се влияе от бъбречни увреждания. С понижаване на бъбречната функция бъбречното елиминиране и клирънс се понижават, а елиминационният полуживот се увеличава, както е показано в таблицата по-долу:

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност



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 пациенти и пациенти в старческа възраст с изключение на тези, свързани с разликите на креатининовия клирънс.

Полови разлики

Отделните 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 нарушения във фертилитета или репродуктивната способност при плъхове и неговият единствен ефект върху плода е забавено съзряване, вследствие на токсичност при майката.

Левофлоксацин не предизвиква генни мутации в бактериални клетки или клетки на бозайници, но предизвиква 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 ДНК синтез, доминантни летални тестове) не показват никакъв генотоксичен потенциал.

Проучванията при мишки показват, че левофлоксацин притежава 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.

Подобно на други 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,
- Хидроксипропилцелулоза,
- Кросповидон,
- Магнезиев стеарат.

Таблетно покритие:

- Опадрай оранжев OY-S-33016, който съдържа:
- Хипромелоза (E464),
- FD&C син #2/индиго кармин алуминиево базиран пигмент (E132),
- FD&C жълт #6/сънсет жълто алуминиево базиран пигмент (E110),
- червен железен оксид (E172),
- макрогол 4000,
- титанов диоксид (E171),
- жълт железен оксид (E172).



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен PVC/PE/PVDC/Алуминиев блистер с 10 филмирани таблетки е опакован в картонена кутия с листовка за потребителя.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20110146

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

Дата на първо разрешаване: 08 март 2011 г.
Дата на последно подновяване: 25 март 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2024

