ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Разрешение №
BG/MA/MP - 68783 / 12-05-2025
Допълнение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20160013

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флексид 5 mg/ml инфузионен разтвор
Flexid 5 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 5 mg левофлоксацин (levofloxacin) (като хемихидрат (levofloxacin hemihydrate)).
Всеки сак от 50 ml съдържа 250 mg левофлоксацин (levofloxacin) (като хемихидрат) (as hemihydrate)).
Всеки сак от 100 ml съдържа 500 mg левофлоксацин (levofloxacin) (като хемихидрат (as hemihydrate)).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:
Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 0,15 mmol (3,542 mg) натрий
Всеки сак от 50 ml съдържа 7,76 mmol (178,4 mg) натрий
Всеки сак от 100 ml съдържа 15,53 mmol (357,0 mg) натрий

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър зеленикаво-жълт разтвор без частици
pH 4,3 – 5,3
Осмолалитет 280-340 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Флексид 5 mg/ml 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).

Флексид трябва да се използва за лечение на долу изброените инфекции, само когато употребата на често препоръчваните антибактериални продукти се счита за неуместна за лечение на тези инфекции
• Пневмония, придобита в обществото
• Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

4.2 Дозировка и начин на приложение

Флексид инфузионен разтвор се прилага чрез **бавна** интравенозна инфузия веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия

патогенен причинител. Лечението с Флексид след първоначална употреба на интравенозен продукт за може да бъде завършено с подходяща перорална форма в съответствие с КХП на филмираните таблетки и както е подходящо индивидуално за пациента. Предвид биоеквивалентността на парентералните и перорални форми, може да се използва една и съща дозировка.

Дозировка:

Може да се направят следните препоръки за дозиране на левофлоксацин инфузия:

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

Показания	**Дневен дозов режим** *(според тежестта)*	**Обща продължителност на лечението**[1] *(според тежестта)*
Пневмония, придобита в обществото	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 - 14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища	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
Инхалаторен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмица

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

Специални популации

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

	Дозов режим		
	250 mg/24 h	**500 mg/24 h**	**500 mg/12 h**
Креатининов клирънс	*първа доза:* 250 mg	*първа доза:* 500 mg	*първа доза:* 500 mg
50 - 20 ml/min	*след това:* 125 mg/24 h	*след това*: 250 mg/24 h	*след това*: 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	*then*: 125 mg/48 h	*then*: 125 mg/24 h	*then*: 125 mg/12 h
< 10 ml/min (включително хемодиализа и АПД)[1]	*след това:* 125 mg/48 h	*след това*: 125 mg/24 h	*след това*: 125 mg/24 h

[1] *Не са необходими допълнителни дози след хемодиализа или непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа (*АПД*).*

Пациенти с нарушена чернодробна функция
Не се налага коригиране на дозата, тъй като левофлоксацин се метаболизира в незначителна степен в черния дроб и се екскретира главно чрез бъбреците.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Пациенти в старческа възраст
Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, освен при увредена бъбречна функция (вж. точка 4.4 "Тендонит и руптура на сухожилие" и "Удължаване на QT-интервала").

Педиатрична популация
Левофлоксацин е противопоказан при деца и подрастващи юноши (вж. точка 4.3).

Начин на приложение
Флексид инфузионен разтвор е предназначен само за **бавна** интравенозна инфузия; прилага се веднъж или два пъти дневно. Времето за инфузия трябва да бъде най-малко **30 минути за 250 mg** или **60 минути за 500 mg Флексид 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

Флексид инфузионен разтвор не трябва да се използва:
- при пациенти със свръхчувствителност към левофлоксацин или други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- при пациенти с епилепсия,
- при пациенти с анамнеза за увреждане на сухожилията след приложение на флуорохинолони,
- при деца или подрастващи 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
Много вероятно е метицилин-резистентните *S. aureus* да притежават едновременна резистентност и към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Поради това, левофлоксацин не се препоръчва за лечение на известни или подозирани MPC инфекции, освен ако лабораторните резултати не потвърдят чувствителността на микроорганизмите към левофлоксацин (и когато често препоръчваните антибактериални средства за лечение на MPC инфекции се считат за неподходящи).

Резистентността към флуорохинолони на *E. coli* – най-честият патоген при инфекции на пикочните пътища – варира в Европейския съюз. При предписване се препоръчва да се има предвид местната честота на резистентност на *E. coli* към флуорохинолоните.

Инхалаторен антракс
Употребата при хора се основава на данни *in vitro* за чувствителността на *Bacillus anthracis* и на експериментални данни при животни заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международните консенсусни документи за лечение 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 множество 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 преустанови незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя предписващ лекар за съвет.

Продължителност на инфузия
Препоръчваната продължителност на инфузия от най-малко 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Флексид инфузионен разтвор трябва да се спазва. Известно е за офлоксацин, че по време на инфузията може да се появи тахикардия и временно понижаване на кръвното налягане. В редки случаи, вследствие на силно изразеното понижаване на кръвното налягане може да се появи циркулаторен колапс. В случай на явно понижение на кръвното налягане по време на инфузията на левофлоксацин (*l*-изомер на офлоксацин), инфузията трябва да се спре незабавно.

Тендонит и руптура на сухожилие
Тендонит 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 тендонит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди, както и при пациенти, получаващи дневни дози по 1 000 mg левофлоксацин. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.

При първия признак на тендонит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с левофлоксацин трябва да се прекратии 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
Случаи на миоклонус са съобщавани при пациенти, получаващи левофлоксацин (вж. точка 4.8). Рискът от миоклонус е повишен при по - възрастни пациенти и при пациенти с бъбречно увреждане, ако дозата на левофлоксацин не е коригирана според креатининовия клирънс. Левофлоксацин трябва да се спре незабавно при първата поява на миоклонус и трябва да се започне подходящо лечение.

Заболяване, свързано с Clostridium difficile
Диария, особено ако е тежка, персистираща и/или с кръв, по време на или след лечение с левофлоксацин инфузия (включително няколко седмици след лечението), може да представлява симптом на заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (диария, свързана с инфекция от *Clostridium difficile* , ДСИCD). ДСИCD може да варира по тежест от лека до животозастрашаваща, като най-тежката форма е псевдомембранозен колит (вж. точка 4.8). Поради това е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развият сериозна диария по време на или след лечение с левофлоксацин. При съмнение или потвърждение за ДСИCD веднага трябва да се прекрати употребата на левофлоксацин и незабавно да се започне подходяща терапия. В тази клинична ситуация лекарствените продукти, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани.

Пациенти, предразположени към гърчове
Хинолоните може да понижат гърчовия праг и може да предизвикат гърчове. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за епилепсия (вж. точка 4.3) и както при другите хинолони, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, предразположени към

гърчове или при съпътстващо лечение с активни вещества, понижаващи мозъчния праг за гърчове, като теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни гърчове (вж. точка 4.8), лечението с левофлоксацин трябва да бъде прекратено.

Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит
Пациенти с латентен или изявен дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата могат да проявят склонност към хемолитични реакции по време на лечение с някои антибактериални средства. Поради това, ако левофлоксацин трябва да се използва при такива пациенти, трябва да се следи за евентуално възникване на хемолиза.

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

Реакции на свръхчувствителност
Левофлоксацин може да предизвика тежки, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангоедем до анафилактичен шок), които понякога настъпват след началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да прекратят терапията и да се свържат с лекуващия си лекар или с лекар от бърза помощ, които ще приложат необходимите спешни мерки.

Тежки кожни нежелани реакции
Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включващи токсична епидермална некролиза (ТЕН: 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, ТЕН или DRESS при употребата на левофлоксацин, лечение с левофлоксацин не трябва да се започва отново при този пациент.

Дисгликемия
Както всички хинолони, обикновено при пациенти със захарен диабет на лечение с перорални хипогликемизиращи продукти (напр. глибенкламид) или инсулин има съобщения за нарушения на кръвната захар, включително поява както на хипогликемия, така и на хипергликемия, по-често при пациенти в старческа възраст. Съобщават се случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет е препоръчително внимателно мониториране на кръвната захар (вж. точка 4.8).
Лечението с Флексид трябва да се спре незабавно, ако пациентът съобщи за нарушение на кръвната захар и трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия, без флуорохинолони.

Предпазване от фотосенсибилизация
Съобщава се за фотосенсибилизация при лечение с левофлоксацин (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да не се излагат, ако не е необходимо, на силна слънчева светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа или солариум) по време на лечение и в продължение на 48 часа след преустановяване на лечението, за да се предпазят от фотосенсибилизация.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К
Поради възможното повишаване на показателите на коагулацията (PT/INR) и/или време на кървене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), коагулационните тестове трябва да бъдат мониторирани, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно (вж. точка 4.5).

Психотични реакции
Психотични реакции са докладвани при пациенти, получаващи хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи те са прогресирали до суицидни мисли и самонараняващо поведени – понякога дори след еднократна доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие такива реакции, левофлоксацин трябва да бъде спрян незабавно при първи признаци и симптоми на тези реакции и пациента да бъдат посъветван да се свърже с предписващия лекар за съвет. Трябва да се обмисли алтернативна антибиотична терапия, която не включва флуорохинолони и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се използва при психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психотично заболяване.

Удължаване на QT-интервала
Необходимо е повишено внимание при приложението на флуорохинолони, включително левофлоксацин, при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT-интервала, като например:
- вроден синдром на удължен QT-интервал
- едновременна употреба на лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. от клас IA и III антиаритмични лекарства, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици).
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия)
Пациентите в старческа възраст и жените може да са по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc-интервала. Поради това, трябва да се внимава, когато се прилагат флуорохинолони, включително левофлоксацин, при тези популации. (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
При пациенти с тежко основно заболяване, напр. сепсис, лекувани с левофлоксацин са докладвани случаи на чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат предупредени да спрат лечението и да се обърнат към лекуващия си лекар, ако се появят признаци и симптоми на чернодробно заболяване като например анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, пруритус или напрежение в корема.

Обостряне на миастения гравис
Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, имат нервно-мускулна блокираща активност и може да обострят мускулна слабост при пациенти с миастения гравис. Сериозни нежелани реакции, включително смъртни случаи и необходимост от поддържане на дишането, са свързани с постмаркетинговата употреба на флуорохинолони при пациенти с миастения гравис. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с известна анамнеза за миастения гравис.

Зрителни нарушения
Ако се увреди зрението или се получат някакви ефекти върху очите, трябва незабавно да се направи консултация с очен специалист (вж. точки 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Употребата на левофлоксацин, особено ако е продължителна, може да доведе до растеж на нечувствителни микроорганизми. Ако възникне суперинфекция по време на терапията, трябва да се вземат подходящи мерки.

Нарушения на кръвта
По време на лечение с левофлоксацин може да се развие костномозъчна недостатъчност, включително левкопения, неутропения, панцитопения, хемолитична анемия, тромбоцитопения, апластична анемия или агранулоцитоза (вж. точка 4.8). Ако се подозира 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 даде фалшиво положителни резултати. Може да се наложи потвърждаване на положителните резултати при скриниране за опиати чрез по-специфичен метод.

Левофлоксацин може да инхибира растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и поради това може да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологична диагноза на туберкулоза.

Аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа
Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, основно при пациенти в старческа възраст и от аортна и митрална регургитация след прием на флуорохинолони. Съобщавани са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени от разкъсване (включително фатални) и на регургитация/недостатъчност на някоя от сърдечните клапи при пациенти, получаващи 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 вродена болест на сърдечната клапа, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или болест на сърдечната клапа или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи:

- към аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. нарушения на съединителната тъкан като синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или в допълнение
- към аневризма и дисекация на аортата (напр. васкуларни нарушения като артериит на Takayasu или гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза, или синдром на Sjögren ии в допълнение
- към регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекация на аортата и нейното разкъсване може също да се увеличи 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 незабавна медицинска помощ в случай на остра диспнея, ново начало на сърцебиене или развитие на оток на корема или долните крайници.

Остър панкреатит
При пациенти, приемащи левофлоксацин, може да се наблюдава остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит. Пациентите, които изпитват гадене, неразположение, коремен дискомфорт, остра коремна болка или повръщане, трябва

да получат своевременна медицинска оценка. Ако се подозира остър панкреатит, приемът на левофлоксацин трябва да се преустанови; ако се потвърди, приемът на левофлоксацин не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит (вж. точка 4.8).

Съдържание на натрий
50 ml сак:
Този лекарствен продукт съдържа 178,4 mg натрий в сак, еквивалентно на 8,92 % препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

100 ml сак:
Този лекарствен продукт съдържа 357,0 mg натрий в сак, еквивалентно на 17,85 % препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху Флексид инфузионен разтвор

Теофилин, фенобуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства
По време на клинично изпитване не са установени фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Възможно е обаче да се получи изразено понижение на гърчовия праг в главния мозък при едновременно приложение на хинолони и теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други продукти, които понижават гърчовия праг. Концентрациите на левофлоксацин са били приблизително 13% по-високи при наличие 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 е понижен от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двете лекарства могат да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. В хода на проучването при изследваните дози, обаче, статистически значимите кинетични разлики е малко вероятно да имат клинична значимост.

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

Друга важна информация
Клиничните фармакологични изпитвания показват, че фармакокинетиката на левофлоксацин не се повлиява в клинично значима степен, когато левофлоксацин се прилага заедно със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефект на Флексид инфузионен разтвор върху други лекарствени продукти

Циклоспорин
Полуживотът на циклоспорин е удължен с 33%, когато се прилага с левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К
Съобщава се за повишени показатели за коагулация (PT/INR) и/или времето на кървене, което може да бъде силно изразено при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин). Поради това, при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К е необходимо мониториране на показателите на кръвосъсирването (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Лекарства, удължаващи QT-интервала
Левофлоксацин, подобно на другите флуорохинолони, трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти, които приемат лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. антиаритмици от 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 теофилин (който е субстрат на CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е инхибитор на CYP1A2.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Има ограничени данни от употребата на левофлоксацин при бременни жени. Изследванията върху животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Въпреки това, поради липса на данни при хора и поради експериментални данни, показващи риск от увреждане на хрущяла на носещите тежестта стави на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене
Левофлоксацин е противопоказан при жени, които кърмят. Няма достатъчно информация относно екскрецията на левофлоксацин в кърмата при човека; други флуорохинолони обаче се екскретират в кърмата. При липсата на данни при хора и поради експериментални данни, показващи риск от увреждане на хрущяла на носещите тежестта стави на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при жени, които кърмят (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет
Левофлоксацин не оказва влияние върху фертилитета или репродуктивността при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флексид повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани реакции (напр. замаяност/световъртеж, сънливост, нарушения на зрението) могат да нарушат способността на пациента да се концентрира и реагира и представляват рисков фактор в ситуации, в които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции
Посочената по-долу информация се основава на данните от клинични проучвания при повече от 8 300 пациенти и на широкия постмаркетингов опит.

Честотата в тази таблица е определена, като се използва следната класификация:
много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
В рамките на всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Системо-органен клас	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥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 Кандида 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] Анафилактоиден шок[a] (вж. точка 4.4)
Ендокринни нарушения			Синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ)	
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	Безпокойство Обърканост Нервност	Психични реакции (напр. с халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Необичайни сънища Кошмари Делириум	Психотични реакции с автоагресивно поведение, включително суицидни идеации или опити за самоубийство (вж. точка 4.4), мания
Нарушения на нервната система*	Главоболие Замаяност	Сънливост Тремор Дисгеузия	Конвулсии (вж. точка 4.3 и 4.4) Парестезия Нарушение на паметта	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Периферна сензорномоторна невропатия (sвж. точка 4.4) Паросмия, включително

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
				аносмия Дискинезия Екстрапирамидални нарушения Агеузия Синкоп Доброкачествена интракраниална хипертензия Миоклонус
Нарушения на очите*			Нарушения на зрението като замъглено виждане (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 *torsades de pointes* (съобщения предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT-интервала), ЕКГ удължаване на QT-интервала (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**	Флебит		Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене	Болка в корема Диспепсия Флатуленция Констипация		Диария - хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вж. точка

Системо-органен клас	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				4.4) Панкреатит (вж. точка 4.4.)
Хепатобилиарни нарушения	Повишени стойности на чернодробните ензими (АЛАТ/АСАТ, алкална фосфатаза, ГГТ)	Повишени стойности на билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с остра чернодробна недостатъчност, основно при пациенти с тежки съпътстващи заболявания (вж. точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан[б]		Обрив Пруритус Уртикария Хиперхидро-за	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Фиксирана лекарствена ерупция	Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе Реакция на фоточувствителност (вж. точка 4.4) Левкоцитокласти-чен васкулит Стоматит Хиперпигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия Миалгия	Нарушения на сухожилията (вж. точки 4.3 и 4.4), включително тендонит (напр. Ахилесово сухожилие) Мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с	Рабдомиолиза Руптура на сухожилие (напр. Ахилесово сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4) Руптура на лигамент Руптура на мускул Артрит

Системо-органен клас	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			миастения гравис (вж. точка 4.4)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишени стойности на креатинина в кръвта	Остра бъбречна недостатъчност (напр. в резултат на интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Реакция на мястото на инфузията (болка, зачервяване)	Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гърдите и крайниците)

[а] Анафилактични и анафилактоидни реакции може понякога да настъпят дори след първата доза.
[б] Реакции от страна на кожата и лигавиците може понякога да настъпят дори след първата доза.

Други нежелани реакции, които са свързани с приложението на флуорохинолони включват:
- порфирични пристъпи 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, системо-органни класове и сетива (включително реакции като тендонит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии и невралгия, умора, психични симптоми (включително нарушения на съня, тревожност, паник атаки, депресия и суицидни идеи), 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).
** Съобщавани са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени от разкъсване (включително фатални), и на регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, получаващи флуорохинолони (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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съгласно изследванията за токсичност при животни или клинико-фармакологични проучвания, проведени с дози, по-високи от терапевтичните, най-важните симптоми, които трябва да се очакват след остро предозиране с Флексид инфузионен разтвор са симптоми от страна на централната нервна система като обърканост, замаяност, нарушаване на съзнанието, конвулсивни гърчове, удължаване на QT-интервала.

При постмаркетингово приложение са наблюдавани ефекти от страна на ЦНС, включително състояние на обърканост, конвулсии, миоклонус, халюцинации и тремор.

В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматична терапия. Необходимо е да се следи ЕКГ поради възможността от удължаване на QT-интервала.
Хемодиализата, включително перитонеалната диализа и АПД не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтчина група: хинолонови антибактериални средства, флуорохинолони
АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетично антибактериално средство от класа 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.

Взаимовръзка Фармакокинетика/Фармакодинамика
Степента на бактерицидна активност на левофлоксацин зависи от съотношението на максималната серумна концентрация (C_{max}) или площта под кривата (AUC) и минималната инхибиторна концентрация (МИК).

Механизъм на резистентност
Резистентността към левофлоксацин се развива в стъпаловиден процес на мутации на двата тип II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност като блокиране на навлизането (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми също могат да повлияят чувствителността към левофлоксацин. Наблюдавана е кръстосана резистентност между левофлоксацин и другите флуорохинолони. Поради механизма на действие като цяло липсва кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални средства.

Граници на чувствителност
MIC (минимална инхибираща концентрация) интерпретативни критерии за тестване на чувствителността са установени от Европейския комитет за тестване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за левофлоксацин и са изброени тук:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Преобладаващата честота на резистентност може да варира в зависимост от географската област и времето за определени видове, затова е желателно да има локална информация относно резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. При необходимост трябва да бъде

потърсен експертен съвет, когато преобладаващата честота на резистентност е такава, че ползата от лекарственото средство при някои видове инфекции е под въпрос.

Видове, които обичайно са чувствителни
Аеробни Грам-положителни бактерии: *Bacillus anthracis* *Staphylococcus aureus метицилин-чувствителни* *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococci, група 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, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
Аеробни Грам-положителни бактерии *Enterococcus faecalis* Staphylococcus aureus метицилин-резистентни[#] Staphylococcus spp коагулазо-негативни **Аеробни Грам-отрицателни** *Acinetobacter baumannii* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Morganella morganii* *Proteus mirabilis* *Providencia stuartii* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Анаеробни бактерии *Bacteroides fragilis*
Видове с присъща резистентност
Аеробни Грам-положителни бактерии *Enterococcus faecium*
Метицилин-резистентни *S. aureus* е много вероятно да притежават кръстосана резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложеният перорално левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно с достигане на пикови плазмени концентрации в рамките на 1 - 2 часа. Абсолютната бионаличност е 99 - 100%.
Храната има малък ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.
Равновесно състояние се постига в рамките на 48 часа при схема на дозиране 500 mg веднъж или два пъти дневно.

Разпределение

Приблизително 30 - 40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини. Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 l след еднократно или многократно приложение на доза от 500 mg, показващ широко разпределение в телесните тъкани.

Проникване в тъканите и телесните течности:

Установено е, че левофлоксацин преминава в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), простатната тъкан и урината. Левофлоксацин обаче прониква слабо в цереброспиналната течност.

Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен до метаболитите дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити представляват < 5 % от дозата, която се отделя в урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не се подлага на хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение левофлоксацин се елиминира сравнително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6 - 8 h). Екскрецията основно е през бъбреците (> 85 % от приложената доза).
Средният привиден общ телесен клирънс на левофлоксацин след еднократна доза от 500 mg е 175 +/- 29,2 ml/min.
Няма големи разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага, че пероралният и интравенозният път са взаимозаменяеми.

Линейност

Левофлоксацин се подчинява на линейната фармакокинетика в границите от 50 до 1000 mg.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се влияе от бъбречно увреждане. С намаляване на бъбречната функция, бъбречната елиминация и клирънса се понижават, а 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 значими различия във фармакокинетиката на левофлоксацин между млади пациенти и пациенти в старческа възраст, с изключение на тези, свързани с разлики в креатининовия клирънс.

Полови различия
Отделни анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови различия във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма доказателства, че тези различия в половете са от клинично значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват специален риск за хората въз основа на конвенциалните проучвания на токсичност при еднократно приложение, токсичност при многократно приложение, канцерогенния потенциал и токсичност за репродукцията и развитието.

Левофлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивното поведение при плъхове и единственият му ефект върху плода е бил забавено съзряване вследствие токсичност при майката.

Левофлоксацин не предизвиква генни мутации в бактериални клетки или клетки от бозайници, но индуцира хромозомни аберации *in vitro* в белодробни клетки от китайски хамстер. Тези ефекти може да се отдадат на инхибиране на топоизомераза II. Изпитвания *in vivo* (микронуклеус, обмен на сестрински хроматиди, непредвиден ДНК синтез, доминантни летални тестове) не показват генотоксичен потенциал.
Изпитвания при мишки показват, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. Левофлоксацин не показва генотоксичен потенциал в анализа за фотомутагенност и намалява образуването на тумори при проучване на фотоканцерогенността.

Както и останалите флуорохинолони, левофлоксацин оказва ефект върху хрущяла (образуване на мехури и кухини) при плъхове и кучета. Тези находки са по-изразени при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH) (E524)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH) (E507)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Флексид 5 mg/ml инфузионен разтвор не трябва да се смесва с хепарин или алкални разтвори (напр. натриев хидрогенкарбонат).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

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

6.3 Срок на годност

3 години

Стабилност след приготвяне
След приготвяне с 9 mg/ml физиологичен разтвор (0,9%), 50 mg/ml глюкозен разтвор (5%) и 25 mg/ml разтвор на Рингер (2,5%), инфузионният разтвор левофлоксацин 5 mg/ml остава стабилен в продължение на 8 часа при стайна температура и не се нуждае от предпазване от светлина.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. В противен случай потребителят носи отговорност за срока и условията на съхранение, като обикновено те са в рамките на 24 часа при температура 2 до 8 °C, освен ако разтварянето е направено при контролирани и валидирани условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сак от нископлътностен полиетилен.

Видове опаковки

1 x 50 ml, 5 x 50 ml, 10 x 50 ml, 20 x 50 ml
1 x 100 ml, 5 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка за приложение:

1. Проверете сака преди употреба. Използвайте само ако разтворът е бистър, със зеленикаво-жълт цвят, без частици.
2. Отлепете предпазния слой.
3. Вкарайте система за инфузия с игла с двоен лумен.
4. Окачете сака на стойката.

По време на инфузията не е необходимо предпазване от светлина.

Флексид 5 mg/ml инфузионен разтвор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на следните инфузионни разтвори:
Флексид 5 mg/ml инфузионен разтвор е съвместим със следните инфузионни разтвори:
9 mg/ml натриев хлорид (0,9%)
50 mg/ml глюкоза (5%)
25 mg/ml разтвор на глюкоза в Рингер (2,5%)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

За несъвместимости вижте точка 6.2.

Само за еднократна употреба. Неизползваното количество се изхвърля.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20160010

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

Дата на първо разрешаване: 07.01.2016
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2024