

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100248
Разрешение №	21-05-2026
BG/MA/MP -	72025
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левокса 500 mg филмирани таблетки
Levoxa 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 7,68 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки, с делителна черта от едната страна и маркировка "L" от другата страна, с размери 8 x 16 mm.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни левофлоксацин е предназначен за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1):

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

При изброените по-долу показания Левокса 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;
- пневмония, придобита в обществото;
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани/усложнени инфекции на кожата и кожните структури;
- неусложнен цистит (вж. точка 4.4).

Таблетките левофлоксацин могат също да се използват за завършване на лечебния курс при пациенти, които са показали подобрение след първоначална терапия с интравенозно приложено левофлоксацин.



Трябва да се вземат предвид официалните указания за употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките левофлоксацин се приемат един или два пъти дневно. Дозата зависи от вида и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия патоген.

Таблетките левофлоксацин могат също да се използват за завършване на лечебния курс при пациенти, които са показали подобрене след първоначална терапия с интравенозно приложен левофлоксацин; пероралните и парентерални форми са биоеквивалентни и могат да се прилагат в едни и същи дози.

Дозировка

Препоръчват се следните дози за левофлоксацин:

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

Показание	Дневна доза (в зависимост от тежестта на инфекцията)	Продължителност на лечението ¹ (в зависимост от тежестта на инфекцията)
Остър бактериален синусит	500 mg еднократно дневно	10-14 дни
Остра екзацербация на хроничен бронхит	500 mg еднократно дневно	7 -10 дни
Неусложнен цистит	250 mg еднократно дневно	3 дни
Придобита в обществото пневмония	500 mg един или два пъти дневно	7 -14 дни
Пиелонефрит	500 mg еднократно дневно	7 -10 дни
Усложнени инфекции на отделителната система	500 mg еднократно дневно	7 -14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg еднократно дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg един или два пъти дневно	7 -14 дни
Инхалаторен антракс	500 mg еднократно дневно	8 седмици

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

Специални популации

Пациенти с нарушена бъбречна функция

При пациенти с креатининов клирънс ≤50 ml/min дозировката трябва да бъде съобразена със следната схема

	Режим на дозиране		
	250 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа	500 mg на 12 часа
Креатининов клирънс	Първоначална доза: 250 mg	Първоначална доза: 500 mg	Първоначална доза: 500 mg
50-20 ml/min	След което: 125 mg/24 ч.	След което: 250 mg/24 ч.	След което: 250 mg/12 ч.



19-10 ml/min	След което: 125 mg/48 ч.	След което: 125 mg/24 ч.	След което: 125 mg/12 ч.
< 10 ml/min вкл. хемодиализа и CAPD*	След което: 125 mg/48 ч.	След което: 125 mg/24 ч.	След което: 125 mg/24 ч.
*не се налага прилагане на допълнителни дози след хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD)			

Увредена чернодробна функция

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

Популация в старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Таблетките левофлоксацин се приемат цели, без да се дъвчат с достатъчно количество течност. Таблетките могат да се разделят по делителната черта с цел адаптиране на дозировката. Приемат се по време на хранене или между храненията.

Левофлоксацин таблетки трябва да бъдат приемани най-малко 2 часа преди или след прием на продукти, съдържащи желязни и цинкови соли, магнезий или алуминий съдържащи антациди или диданозин (само диданозинови продукти, в състава на които влизат буфериращи средства, съдържащи алуминий или магнезий) и сукралфат, тъй като тези продукти могат да намалят абсорбцията му (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Левофлоксацин таблетки не трябва да се използват:

- при пациенти, свръхчувствителни към левофлоксацин или други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с епилепсия;
- при пациенти с анамнеза за сухожилни увреждания, свързани с прилагане на флуорохинолони;
- при деца или юноши;
- по време на бременност;
- при кърмачки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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



Риск от резистентност

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

Левофлоксацин може да се използва за лечение на остър бактериален синусит и остра екзацербация на хроничен бронхит, ако тези инфекции са правилно диагностицирани.

Резистентността на *E. coli* (най-честият патоген, причиняващ инфекции на пикочните пътища) към флуорохинолони варира в рамките на Европейския съюз. При предписване се препоръчва да се вземат предвид локалните данни за разпространение на резистентност на *E. coli* към флуорохинолони.

Инхалаторен антракс

Употребата при хора се основава на *in vitro* данните за чувствителност на *Bacillus anthracis* и на експерименталните данни върху животни заедно с ограничени данни при хора. При лечението се спазват националните и/или международни консенсусни документи по отношение на лечението на антракс.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Левофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Тендинити и сухожилни руптури

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, при пациенти, които приемат дневни дози левофлоксацин от 1000 mg, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган 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 предпише подходящо лечение.



Clostridium difficile-свързано заболяване

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

Пациенти предразположени към гърчове

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

Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Реакции на свръхчувствителност

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

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи токсична епидермална некролиза (TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), 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, DRESS или AGEP при употребата на левофлоксацин, лечение с левофлоксацин не трябва да се започва отново при този пациент.

Дисглицемия

Както при всички хинолони, се съобщава за нарушения в нивата на кръвната захар, включващи, както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет.



Лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати незабавно, ако пациентът съобщи за дисгликемия и трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия която не включва флуорохинолони.

Предпазване от фоточувствителност

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

Пациенти на лечение с антагонисти на витамин К

Поради възможно повишаване на показателите за коагулация (PT/INR) и/или удължаване на кръвенето при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (например варфарин), показателите за коагулация трябва да се проследяват при едновременно приложение на тези лекарства (вж. точка 4.5).

Психотични реакции

При пациенти, приемащи хинолони, вкл. левофлоксацин, са наблюдавани психотични реакции. В много редки случаи те прогресират до суицидни мисли и поведение, понякога дори след прилагане на еднократна доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие подобни реакции, приемът на левофлоксацин трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психични заболявания.

Удължаване на QT интервала

Внимание се изисква при приложение на флуорохинолони, вкл. левофлоксацин, при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

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

Пациенти в старческа възраст и жени са по-чувствителни към средства, които удължават QT интервала, поради което се изисква повишено внимание, когато при тази популация пациенти се използва 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

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



Обостряне на миастения гравис

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

Зрителни нарушения

Ако се наблюдават увреждане на зрението или някакви ефекти върху очите, пациентите трябва да бъдат консултирани незабавно от специалист по очни болести (вж. точки 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

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

Влияние върху лабораторните изследвания

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

Левофлоксацин може да инхибира растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и следователно може да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологична диагностика 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 употреба на флуорохинолони. Съобщени са случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Следователно флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след обмисляне на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекция на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит, или допълнително
- при аневризма и дисекция на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, 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.

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

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



Остър панкреатит

При пациенти, които приемат левофлоксацин може да се наблюдава остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. При поява на гадене, неразположение, коремен дискомфорт, остра коремна болка или повръщане пациентите трябва да бъдат подложени на незабавен медицински преглед. Ако се подозира остър панкреатит употребата на левофлоксацин трябва да се преустанови; ако се потвърди - употребата на левофлоксацин не трябва да се започва отново. Изисква се повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит (вж. точка 4.8).

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.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други активни вещества върху левофлоксацин

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

Усвояването на левофлоксацин се намалява значително при едновременното приложение на левофлоксацин таблетки с железни соли, антиациди, съдържащи алуминий или магнезий или диданозин (само продукти на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий). При едновременното приложение на флуорохинолони с мултивитамици, съдържащи цинк е възможно пероралната им абсорбция да се намали. Препоръчва се продукти, съдържащи дву- или тривалентни катиони като железни соли, цинкови соли, антиациди, съдържащи магнезий или алуминий или диданозин (само продукти на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий) да не се приемат 2 часа преди или след приема на левофлоксацин таблетки (вж. точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху абсорбция на левофлоксацин след перорално приложение.

Сукралфат

Бионаличността на таблетките левофлоксацин е значително намалена, когато се прилагат едновременно със сукралфат. Ако пациентът приема сукралфат и левофлоксацин е най-добре сукралфат да се приема 2 часа след приема на левофлоксацин таблетки (вж. точка 4.2).

Теофилин, фенбуфен или подобни НСПВС

При клинично проучване не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и теофилин. Все пак е възможно да настъпи изразено снижаване на теофилина при



при едновременно приложение на хинолони и теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други средства, които понижават гърчовия праг. Концентрациите на левофлоксацин са с около 13% по-високи при наличие на фенбуфен, отколкото при самостоятелно приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин се понижава от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това е така, защото и двете лекарства могат да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Въпреки това е слабо вероятно статистически значимите кинетични разлики при изследваните в проучването дози да имат клинично значение. Необходимо е повишено внимание, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарства, които имат ефект върху тубулната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречно увреждане.

Друга значима информация

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

Влияние на левофлоксацин върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

Времето на полуживот на циклоспорин се удължава с 33%, при едновременно приложение с левофлоксацин.

Антагонисти на Витамин К

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

Лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала

Левофлоксацин, подобно на други флуорохинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно че удължават QT интервала (например антиаритмици клас Ia и III, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4).

Друга релевантна информация

В проучване за фармакокинетично взаимодействие се установява, че левофлоксацин не оказва влияние върху фармакокинетиката на теофилин (който е субстрат за CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е CYP1A2 инхибитор.

Други форми на взаимодействие

Храна

Няма клинично значими взаимодействия с храна. Таблетките левофлоксацин могат да се прилагат независимо от приема на храна.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за употреба на левофлоксацин при бременни жени са ограничени. При проучвания върху животни за репродуктивна токсичност не се наблюдава пряк или непряк увреждащ ефект (вж. точка 5.3).

Въпреки това, поради липсата на данни при хора и поради експериментално установен риск от увреждания на носещите хрущали при растящия организъм след прилагане на флуорохинолони левофлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

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

Фертилитет

Левофлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивността при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Левофлоксацин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работата с машини. Някои нежелани реакции (напр. замаяност/виене на свят, сънливост, зрителни нарушения) могат да нарушат способността на пациента за концентрация на вниманието и реакциите, което създава риск в ситуации, където тези способности са от съществено значение (напр. шофиране и работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Информацията по-долу се основава на данни от клинични проучвания при повече от 8 300 пациенти и от екстензивен постмаркетингов опит.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

При тяхната оценка е използвана следната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Микотични инфекции, вкл. Candida инфекции Поява на резистентни микроорганизми		
Нарушения на кръвта и		Левкопения Еозинофилия	Тромбоцитопения Неутропения	Костномозъчни недостатъци



лимфната система				включително апластична анемия Панцитопения Агранулоцитоза Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	<u>Анафилактичен шок*</u> <u>Анафилактоиден шок*)</u> (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, практически при диабетици (вж. точка 4.4)	Хипергликемия Хипогликемична кома (вж. точка 4.4)
Психични нарушения*	<u>Инсомния</u>	Безпокойство Състояние на обърканост Нервност	Психотични реакции (напр. с халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Необичайни сънища Нощни кошмари Делириум	Психотични реакции със склонност за самонараняване, включително суицидни мисли или опити за самоубийство (вж. точка 4.4) Мания Паник атака
Нарушения на нервната система*	Главоболие Световъртеж	Сомнолентност Тремор Дистеузия	Конвулсии (вж. точки 4.3 и 4.4) Парестезия Нарушение на паметта	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Сензомоторна периферна невропатия (вж. точка 4.4) Паросмия, вкл. аносмия Дискинезия Екстрапирамидни нарушения Агеузия Синкоп Бенигна интракраниална хипертония Миоклонус Невралгия
Нарушения на очите*			Зрителни нарушения, като замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4) Увеит



Нарушения на ухото и лабиринта*		<u>Вертиго</u>	<u>Тинитус</u>	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 (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала) Удължаване на QT интервала на ЕКГ (вж. точки 4.4. и 4.9)
Съдови нарушения**			Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		<u>Диспнея</u>		Бронхоспазм Алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария, Повръщане Гадене	Болки в областта на корема Диспепсия Флатуленция Констипация		Кървава диария, която в много редки случаи може да бъде показател за ентероколити, вкл. псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Панкреатит (вж. точка 4.4) Стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Повишени стойности на чернодробните ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишени стойности на билирубина в кръвта		Жълтеница и тежки чернодробни увреждания, включително случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки съпътстващи заболявания (вж. точка 4.4) Хепатит.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ⁶		Обрив Пруритус Уртикария Хиперхидроза	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4)	Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens Johnson



			Фиксирана лекарствена ерупция	Еритема мултиформе Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4) Левкоцитокластичен васкулит Хиперпигментация на кожата, Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) – (вж. точка 4.4).
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия Миалгия	Сухожилни увреждания (вж. точки 4.3 и 4.4), вкл. тендинити (напр. тендинит на Ахилесовото сухожилие) Мускулна слабост, която може да е от специално значение при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4).	Рабдомиолиза Руптура на сухожилия (напр. на Ахилесовото сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4) Руптура на лигамент Руптура на мускул Артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишени стойности на серумния креатинин	Остра бъбречна недостатъчност (напр. вследствие интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения	Пирексия	Болка (вкл. болка в областта на гърба, гърдите и крайниците)

* Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога могат да се наблюдават след прием на първата доза.

⁶ Кожно-лигавични реакции понякога могат да се наблюдават след прием на първата доза

* Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системно-органи класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезия и невралгия, умора, психични 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 обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

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



Други нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на хинолони:

- пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8. 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Токсикологичните и клинико-фармакологичните изследвания при животни, проведени в супратерапевтични дози, показват, че най-важните признаци, които могат да се очакват след остро предозиране с левофлоксацин са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замаяване, нарушения в съзнанието и конвулсивни гърчове, удължаване на QT интервала, както и симптоми от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене и ерозия на стомашната лигавица.

В постмаркетинговия период са наблюдавани реакции от страна на ЦНС: състояние на обърканост, конвулсии, миоклонус, халюцинации и тремор.

При предозиране, трябва да се проведе симптоматично лечение. Поради възможност от удължаване на QT интервала трябва да бъде въведен ЕКГ мониторинг. Могат да бъдат приложени антиациди с цел протекция на стомашната мукоза. Хемодиализата, вкл. перитонеалната диализа и CAPD не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Левофлоксацин е синтетично антибактериално средство от класа на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер на рацемично активното лекарствено вещество офлоксацин.

Механизъм на действие

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

Връзка Фармакокинетика/Фармакодинамика

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

Механизъм на резистентност

Резистентността към левофлоксацин е придобита поетапно чрез мутации в двете тип II топоизомеразы, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност, като нарушена пропускливост на клетъчните мембрани (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс механизми могат също да окажат влияние върху чувствителността към левофлоксацин.



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

Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за MIC (минимална инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за левофлоксацин и са изброени тук:

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

Разпространението на придобитата резистентност може да варира според географското разположение и във времето за определени видове микроорганизми и е желателно да се използват локалните данни за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертно становище в случаите, когато разпространението на локалната резистентност е такава, че се поставя под въпрос приложимостта на средството при някои видове инфекции.

Обичайно чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни бактерии

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus methicillin-susceptible
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 methicillin-resistant[#]

Coagulase negative *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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложен перорално левофлоксацин бързо и почти напълно се резорбира, като максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99-100%. Приемът на храна оказва незначителен ефект върху степента на резорбция на левофлоксацин. Steady-state се достига до 48 часа след прилагане на 500 mg еднократно или двукратно.

Разпределение

Левофлоксацин се свързва с плазмените протеини приблизително в 30-40%. След еднократно и многократно дозиране на 500 mg средният обем на разпределение е 100^l, което показва широко разпределение в телесните тъкани.

Проникване в тъкани и телесните течности:

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

Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в незначителна степен до дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Количеството на метаболитите е по-малко от 5% от дозата, която се



екскретира с 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). Повече от 85% от приложената доза се екскретира предимно чрез бъбреците.

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

Няма съществени разлики във фармакокинетичните свойства на левофлоксацин след интравенозно или перорално приложение, което показва, че начините на въвеждане са взаимозаменяеми.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката е линейна в дозовия диапазон 50 – 1 000 mg.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетичното поведение на левофлоксацин се повлиява от нарушената функция на бъбреците. Понижената бъбречната функция води до понижаване на бъбречното елиминиране и бъбречния клирънс; елиминационният полуживот се удължава, както е посочено 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 статистически значима разлика във фармакокинетичното поведение на левофлоксацин между млади и пациенти в старческа възраст, освен тези, свързани с различията в креатининовия клирънс.

Различия между половете

Индивидуални анализи за пациенти от мъжки и женски пол показват малки до маргинални разлики на фармакокинетичното поведение на левофлоксацин между половете. Няма доказателство, че тези разлики между половете са клинично релевантни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Левофлоксацин не предизвиква генни мутации в бактериалните клетки или клетките на бозайници, но предизвиква *in vitro* хромозомни аберации в белодробните клетки на китайски хамстер. Тези ефекти могат да се дължат на инхибиране на топоизомеразата II. *In vivo* тестове (микронуклеус, обмен на сестрински хроматиди, непредвиден синтез на ДНК, доминантни летални тестове) не показват генотоксичен потенциал.



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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Натриев стеарилфумарат

Кросповидон

Колоиден, безводен силициев диоксид

Коповидон

Микrokристална, силиконизирана целулоза (2% микrokристална целулоза и 98% колоиден силициев диоксид)

Таблетно покритие:

Опадрай II Розов (лактоза монохидрат, хипромелоза 15 cP, титанов диоксид, триацетин, червен железен оксид (E172)), жълт железен оксид (E172)).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/Al фолио

По 5, 7, 10, 20 филмирани таблетки в кутия.

Опаковка за таблетки /HDPE/ с капачка /LDPE/

По 10, 50, 100 филмирани таблетки в опаковка за таблетки.

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

Тева Фарма ЕАД
ул. Люба Величкова“ № 9
1407 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100248

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

Дата на първо разрешаване: 19.04.2010 г.
Дата на последно подновяване: 20.02.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

