

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лефлоркс 500 mg/100 ml инфузионен разтвор
Leflox 500 mg/100 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

100 ml от инфузионния разтвор съдържат 10.8 mmol (248 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър жълт изотоничен разтвор с pH от 3.8 до 5.8 и осмоларитет от 256.5-313.5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлоркс инфузионен разтвор е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.5):

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

За горепосочените инфекции, Лефлоркс инфузионен разтвор трябва да се използва само, когато употребата на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за начално лечение на тези инфекции, се смята за неподходяща.

- Пиелонефрит и усложнени инфекции на уринарния тракт;
- Хроничен бактериален простатит;
- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

Необходимо е да се вземат предвид официалните препоръки за подходяща употреба на антибактериални средства.

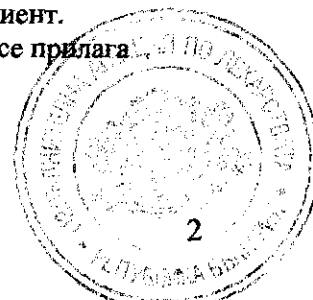
4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране на Лефлоркс:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220300
Разрешение №	BG/MK/MP-60815
Одобрение №	09-11-2022



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

Показание	Дневна дозова схема (според тежестта)	Продължителност на лечението¹ (според тежестта)
Придобита в обществото пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно	7-14 дни
Пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7-10 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 mg веднъж дневно	7-14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg веднъж или два пъти дневно	7-14 дни
Инхалационен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

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

Специални популации

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

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

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

Нарушена чернодробна функция

Не се налага корекция на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значима степен от черния дроб и се екскретира основно чрез бъбреците.

Популация в старческа възраст

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

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



Начин на приложение

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

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Левифлорксацин инфузионен разтвор не трябва да се прилага:

- 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

Много вероятно е метицилин-резистентни *S. aureus* да имат корезистентност към флуорохинолони, включително левифлорксацин. Поради това, левифлорксацин не се препоръчва за лечението на известни или подозирани инфекции с MSRA, освен ако лабораторни резултати потвърдят чувствителност на микроорганизма спрямо левифлорксацин (и препоръчаните обикновено антибактериални средства за лечение на инфекции с MSRA са сметени за неподходящи).

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

Инхалационен антракс: Приложението при хора се основава на данни за чувствителността *in vivo* 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.

Продължителност на инфузията

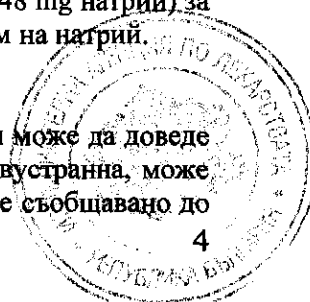
Препоръчаната продължителност на инфузията, която трябва да се съблюдава, е поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Лефлоркс инфузионен разтвор. За офлорксацин се знае, че по време на инфузия, може да се развие тахикардия и временно понижаване на кръвното налягане. В редки случаи като следствие от рязкото спадане на кръвното налягане, може да настъпи циркулационен колапс. При настъпване на рязко спадане на кръвното налягане по време на инфузията на левифлорксацин (1-изомер на офлорксацин), инфузията трябва да бъде прекратена незабавно.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 630,42 mg натриев хлорид (еквиваленти на 248 mg натрий) за доза от 100 ml. Да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Тендинит и руптури на сухожилията

Тендинит може да възникне рядко. Най-често засяга ахилесовото сухожилие и може да доведе до руптура на сухожилието. Тендинит и руптура на сухожилията, понякога двустранна, може да настъпи в рамките на 48 часа от началото на лечението с левифлорксацин и е съобщавано до



няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и руптура на сухожилията е повишен при пациенти на възраст над 60 години, при пациенти, приемащи дневни дози от 1000 mg и при пациенти, използващи кортикостероиди. При пациенти в старческа възраст дневните дози трябва да бъдат коригирани въз основа на креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Поради това е необходимо стриктно проследяване на тези пациенти, ако им е предписан левофлоксацин. Всички пациенти трябва да се консултират с лекаря си, ако получат симптоми на тендинит. Ако има съмнение за тендинит, лечението с левофлоксацин трябва незабавно да се спре и да се започне подходящо лечение (т.е. имобилизация) на засегнатото сухожилие (вж. точки 4.3 и 4.8).

Заболявания свързани с Clostridium difficile

Диария, особено ако е тежка, продължителна и/или кървава, по време на или след лечение с левофлоксацин (включително няколко седмици след лечението), може да бъде симптоматична за заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD може да варира по тежест от леко до животозастрашаващо, най-тежката форма на което е псевдомембранозен колит (вж. точка 4.8). Ето защо е важно да се вземе предвид тази диагноза при пациенти, които развиват тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако има съмнение или се потвърди CDAD, левофлоксацин трябва да се спре незабавно и веднага да се започне подходящо лечение. Лекарствени продукти, потискащи перисталтиката са противопоказани при тази клинична ситуация.

Пациенти предразположени към припадъци

Хинолините могат да снижат прага на припадъци и могат да предизвикат припадък. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и както при другите хинолини, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към припадъци или на съпътстващо лечение с активни вещества, които снижават церебралния праг на припадъци, като теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци (вж. точка 4.8), лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати.

Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Пациенти с латентен или изявен дефект на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназната активност, могат да проявят склонност към хемолитични реакции, когато са лекувани с хинолонови антибактериални средства. Поради това, ако левофлоксацин се използва при такива пациенти, трябва да се следи за евентуална поява на хемолиза.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Тъй като левофлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, дозата на Лефлоркс трябва да бъде коригирана при пациенти с нарушена бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да предизвика тежки, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (т.е. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога след първоначалната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат с техния лекар или с лекар от спешна помощ, който да инициира подходящи спешни действия.

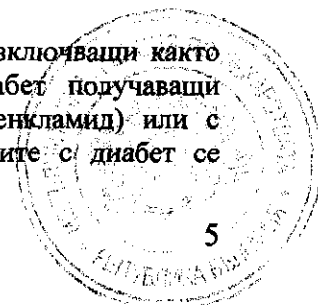
Тежки булозни реакции

Случаи на тежки булозни кожни реакции, като например синдром на Steven Johnson или токсична епидермална некролиза, са съобщавани при левофлоксацин (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да се обръщат незабавно към техния лекар, преди да продължат лечението, ако настъпят реакции от страна на кожата и/или лигавиците.

Дисгликемия

Както при всички хинолони, са съобщавани нарушения в кръвната захар, включващи както хипогликемия, така и хипергликемия, обикновено при пациенти с диабет получаващи съпътстваща терапия с перорално хипогликемично средство (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. При пациентите 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 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 възможно повишаване на показателите на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кървене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонист на витамин К (напр. варфарин) е необходимо проследяване на коагулационните тестове, когато тези лекарства са прилагани едновременно (вж. точка 4.5).

Психотични реакции

Съобщавани са психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително и леквофлоксацин. В изключително редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение, понякога дори след единична доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, приема на левофлоксацин трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психотично заболяване.

Удължаване на QT интервала

Необходимо е повишено внимание, когато флуорохинолини, включително левофлоксацин, се прилагат при пациенти с анамнеза за 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

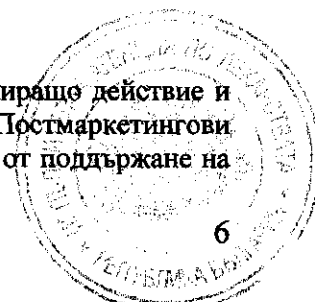
Периферна сензорна невропатия и периферна сензорна моторна невропатия, които могат да са с бързо начало, са съобщавани при пациенти, приемащи флуорохинолони, включително левофлоксацин (вж. точка 4.8). Приемът на левофлоксацин трябва да бъде прекратен, ако пациентът усети симптоми на невропатия, с цел предотвратяване развитието на необратимо състояние.

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 коремни болки.

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 офталмолог (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 положителния резултат за опиати с по-специфичен метод.

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

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху Лефлокс

Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни лекарства

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин в клинично проучване. Въпреки това, може да настъпи изразено понижаване на церебралния праг на припадъци при едновременно приложение на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други средства, които снижават прага на припадъци. Концентрацията на левофлоксацин е около 13% по-висока в присъствието на фенбуфен, отколкото при самостоятелното му приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин се намалява от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се случва, тъй като двете лекарства са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Въпреки това, при изпитваните дози в проучването, малко вероятно е статистически значимите кинетични разлики да са от клинична значимост.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на левофлоксацин с лекарства, засягащи бъбречната тубулна секреция като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречни увреждания.

Друга съществена информация

Клинични фармакологични проучвания показват, че фармакокинетиката на левофлоксацин не е засегната в клинично значима степен, когато левофлоксацин се прилага заедно със следните активни вещества: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

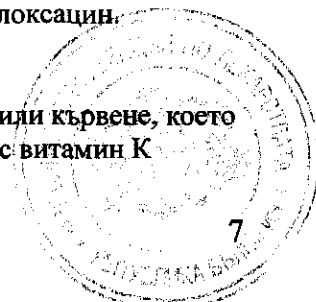
Ефекти на Лефлокс върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

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

Витамин К антагонисти

Съобщавани са повишени стойности при коагулационни тестове (PT/INR) и/или кървене, което може да бъде тежко, при пациенти лекувани с левофлоксацин в комбинация с витамин К



антагонист (напр. варфарин). Поради това коагулационните тестове трябва да бъдат проследявани при пациенти, лекувани с витамин К антагонист (вж. точка 4.4).

Лекарства, удължаващи QT интервала

Левифлоксацин, както другите хинолони, трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4 - Удължаване на QT интервала).

Друга съществена информация

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

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за 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 хрущали на растящия организъм от флуорохинолоните, левифлоксацин не трябва да се прилага при бременни (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 липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущали на растящия организъм от флуорохинолоните, левифлоксацин не трябва да се прилага при бременни (вж. точка 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 реакции (напр. замаяване/вертиго, сънливост, зрителни смущения) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и реагират, поради което е възможно да възникне опасност в ситуации, при които тези способности са от особена важност (напр. при шофиране или работа с машини).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

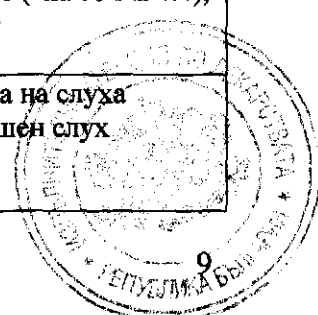
Представената по-долу информация се основава на данни от клинични проучвания при повече от 8300 пациенти, както и продължителен постмаркетингов опит.

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 ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), 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- органиен клас	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10000$ до <1/1000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и паразитози		Гъбични инфекции, включително инфекции с кандида Патогенна резистентност		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения Еозинофилия	Тромбоцитопения Неутропения	Панцитопения Агранулоцитоза Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиодем Свърхчувствително ст (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)
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност Състояние на обърканост Нервност	Психотични реакции (напр. халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Ярки сънища Кошмари	Психотични нарушения със самозастрашаващо поведение, включващи суицидна идеация или опит за самоубийство (вж. точка 4.4)
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
Нарушения на очите			Зрителни смущения като замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4), увеит
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	Тинитус	Загуба на слуха Нарушен слух



Системо- органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10000$ до <1/1000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Сърдечни нарушения			Тахикардия Палпитация	Вентрикуларна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест, Вентрикуларна аритмия и torsade de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT), удължен QT в електрокардиограма (вж. точка 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения	<u>Само за iv форма:</u> Флебит		Хипотония	
Респираторни, гърдни и медиастинални и нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно- чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене	Абдоминална болка Диспепсия Флатуленция Констипация		Хеморагична диария, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4), Панкреатит
Хепато- билиарни нарушения	Повишени чернодробни и ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (вж. точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^b		Обрив Сърбеж Уртикария Хиперхидроза		Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens- Johnson Еритема мултиформе Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)

				Левкоцитокластен васкулит Стоматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Миалгия	Сухожилни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.4) включително тендинит (напр. на ахилесовото сухожилие) Мускулна слабост, която може да е от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4)	Рабдомиолиза Руптура на сухожилие (напр. на ахилесовото сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4) Руптура на лигамент Мускулна руптура 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	<u>Само за iv форма:</u> Реакции на мястото на инфузия (болка зачервяване)	Астения	Пирексия	Болка (включително в гръдния кош, гърба 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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

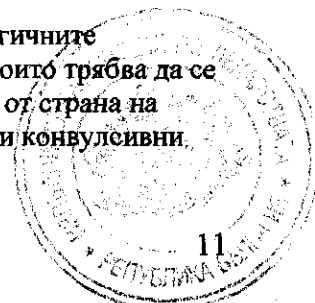
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

ул. „Дамян Груев“ № 8
гр. София 1303,
тел. +359 2 8903417
ел. поща: bda@bda.bg
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 Лефлукс инфузионен разтвор са симптоми от страна на централната нервна система, като обърканост, замаяност, нарушено съзнание и конвулсивни припадъци, удължаване на QT интервала.



Ефекти върху ЦНС, включващи състояние на обърканост, конвулсии, халюцинации и тремор са наблюдавани при пост-маркетинговия опит.

В случай на предозиране, трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се предприеме ЕКГ мониториране, поради възможността за удължаване на QT интервала. Хемодиализа, включително перитонеална диализа и НАПД не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални хинолони, флуорохинолони
АТС код: J01MA12

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

Механизъм на действие

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

Механизъм на резистентност

Резистентност към левофлоксацин се придобива чрез поетапен процес на мутации в таргетните места и на двете топоизомеразы тип II, ДНК гираза и 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 тази резистентност е от клинично значение при инфекции на респираторния тракт с *H.influenzae*.

³ Щамове с МІС стойности над граничните стойности за чувствителност са много редки или не са съобщавани все още. Тестовите за идентичност и антимикробна чувствителност на такъв изолат трябва да се повторят и ако резултатът се потвърди, изолата трябва да се изпрати до референтна лаборатория. Докато няма доказателство относно клиничния отговор за потвърдени изолати с МІС над настоящите гранични стойности за резистентност, те трябва да се съобщават като резистентни.

⁴ Граничните стойности са приложими за перорална доза от 500 mg x1 до 500 mg x2 и интравенозна доза от 500 mg x1 до 500 mg x2.

Преобладаващата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове, поради което е желателно да се търси информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертна консултация, когато местната преобладаваща резистентност е такава, че приложението на средството, поне при някои видове инфекции, е под въпрос.

Обичайно чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни бактерии

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

Аеробни Грам-отрицателни бактерии

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

Анаеробни бактерии

Peptostreptococcus

Други

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis

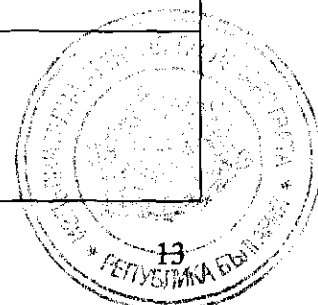
Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Видове, при които придобитата резистентност може да се окаже проблем

Аеробни Грам-положителни бактерии

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus метицилин резистентни*



Коагулаза негативен *Staphylococcus spp*

Аеробни Грам-отрицателни бактерии

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Анаеробни бактерии

Bacteroides fragilis

Наследствено резистентни щамове

Аеробни Грам-положителни бактерии

Enterococcus faecium

*Много е вероятно метицилин-резистентни *S. aureus* да имат корезистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложения левофлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно и достига пик на плазмената концентрация до 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99 - 100%.

Храната има слаб ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

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.

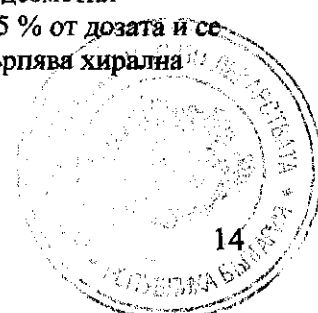
Средният обемът на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 l след еднократна и многократни дози от 500 mg, и показва широкото разпространение в телесните тъкани.

Проникване в тъканите и телесните течности

Левофлоксацин прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), тъканта на простатата и урината. Обаче, левофлоксацин има незначително проникване в гръбначно-мозъчната течност.

Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен като метаболитите са дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити представляват <5 % от дозата и се екскретират в урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не претърпява хирална инверсия.



Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение на левофлоксацин, той се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6-8 h). Екскрецията е предимно чрез бъбреците (> 85% от приложената доза).

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

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

Линейност

Левофлоксацин притежава линейна фармакокинетика в диапазон от 500 до 1000 mg.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

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

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се засяга при бъбречно увреждане. При намаляване на бъбречната функция, бъбречното елиминиране и клирънс намаляват, елиминационният полуживот се удължава, както е показано в таблицата по-долу:

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност след единична перорална доза от 500 mg

Cl_{cr} [ml/min]	<20	20-49	50-80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Пациенти в старческа възраст

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

Полови разлики

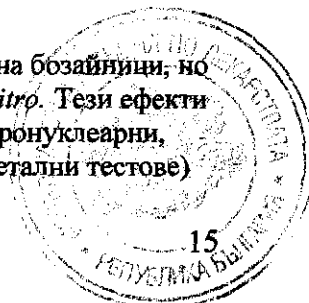
Отделни анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма данни тези полови разлики да са от клинично значение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Левофлоксацин не предизвиква нарушение на фертилитета или репродуктивната способност при плъхове и неговият единствен ефект върху плода е забавено съзряване вследствие на токсичност при майката.

Левофлоксацин не индуцира генни мутации в бактериални клетки или клетки на бозайници, но индуцира хромозомни аберации в белодробни клетки от китайски хамстер *in vitro*. Тези ефекти може да се дължат на инхибирането на топоизомераза II. *In vivo* тестовите (микронуклеарни, размяна на сестрински хроматиди, непредвиден синтез на ДНК, доминантни летални тестове) не показват никакъв генотоксичен потенциал.



Проучванията при мишки показват, че левофлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. Левофлоксацин не показва никаъв генотоксичен потенциал при тест за фотомутагенност и намалява туморното развитие при проучване за фотоканцерогенност.

Както при другите флуорохинолони, левофлоксацин показва ефекти върху хрущялите (отлепване и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези находки са по-изразени при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

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

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

6.3. Срок на годност

2 години

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

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

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бутилка съдържаща 100 ml инфузионен разтвор, от стъкло тип I, с алуминиева обкатка, запушалка от хлоробутилова гума и откъсващо се полипропиленово капаче.

Опаковка от 1 бутилка/кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Този продукт е само за еднократна употреба.



Разтворът трябва да бъде визуално проверен преди приложение. Трябва да се използва само ако разтвора е бистър, жълт разтвор, практически без наличие на частици. Както при всички лекарства, неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания за опазване на околната среда.

Смесване с други инфузионни разтвори:

Лефлоркс инфузионен разтвор е съвместим със следните инфузионни разтвори:

0,9% разтвор на натриев хлорид

5% разтвор на глюкоза

2,5% разтвор на глюкоза в Рингер

Комбинирани разтвори за парентерално хранене (аминокиселини, глюкоза, електролити).

Виж точка 6.2 за несъвместимости.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
ул. „Околовръстен път“ № 36
гр. София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.2022 г.

