КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левалокс 5 mg/ml инфузионен разтвор
Levalox 5 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 5 mg левофлоксацин *(levofloxacin)* като левофлоксацин хемихидрат*(levofloxacin hemihydrate)*.
100 ml от инфузионния разтвор съдържат 500 mg левофлоксацин *(levofloxacin)* като левофлоксацин хемихидрат*(levofloxacin hemihydrate)*.

Помощни вещества с известно действие:
Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 0,15 mmol (3,54 mg) натрий.
100 ml от инфузионния разтвор съдържат 15,40 mmol (354,20 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър зеленикаво-жълт разтвор, без наличие на чужди частици.

pH: 4,5 – 5,1
Осмолалитет: 282 mOsmol/kg - 322 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Левалокс инфузионен разтвор е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (виж точки 4.4 и 5.1):
- Остър пиелонефрит и усложнени инфекции на уринарния тракт (вж. точка 4.4)
- Хроничен бактериален простатит
- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

За по-долуспоменатите инфекции Левалокс трябва да се използва само, когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
- Придобита в обществото пневмония
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левалокс 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 Левалокс след първоначално приложение на интравенозния препарат, може да бъде завършено с подходяща перорална форма според

КХП на филмираните таблетки и ако се сметне за подходщо 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 Левалокс:

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

Показание	**Дневна дозова схеме** *(според тежестта)*	**Продължителност на лечението**[1] *(според тежестта)*
Придобита в обществото пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 – 14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 mg веднъж дневно	7 – 14 дни
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

[1]Продължителността на лечението 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

Пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)

	Режим на дозиране		
	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	След това: 125 mg/48 h	След това: 125 mg/24 h	След това: 125 mg/12 h
< 10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) [1]	След това: 125 mg/48 h	След това: 125 mg/24 h	След това: 125 mg/24 h

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

Увредена 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.

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение
Левалокс 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 Левалокс 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 Противопаказания

Левофлоксацин инфузионен разтвор не трябва да се прилага:
- при пациенти, свръхчувствителни към левофлоксацин или други хинолони и към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- при пациенти с епилепсия
- при пациенти с анамнеза за нарушения на сухожилията, свързани с приложение на флуорохинолони
- при деца или юноши,
- по време на бременност,
- при кърмачки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на 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).

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

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

Инхалационен антракс: приложението при хора се основава на данни за чувствителността in vitro на Bacillus anthracis и на експериментални данни при животни, заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се реферират към националните и/или ме консенсусни документи относно лечението на антракс.

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

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.

Тендинит и разкъсване на сухожилие
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, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган, при пациенти, получаващи дневни дози по 1 000 mg левофлоксацин 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 клиренс. Левофлоксацин трябва да се прекрати незабавно при първата поява на миоклонус и да се започне подходящо лечение.

Аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи
Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след прием на флуорохинолони.
Съобщени са случаи на аневризма и дисекация 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 дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкат като синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- при аневризма и дисекация 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 дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.
В случай на внезапна болка в корема, гръдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат

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

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 (виж точка 4.8). Ето защо е важно да се вземе предвид тази диагноза при пациенти, които развиват тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако има съмнение или се потвърди CDAD, левофлоксацин трябва да се спре незабавно и веднага да се започне подходящо лечение. Лекарствени продукти, потискащи перисталтиката са противопоказани при тази клинична ситуация

Пациенти, предразположени към припадъци
Хинолоните могат да снижат прага на припадъци и могат да предизвикат припадък. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (виж точка 4.3) и, както при другите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към припадъци или на съпътстващо лечение с активни вещества, които снижават церебралния праг на припадъци, като теофилин (виж точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци (виж 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 бъречни увреждания
Тъй като левофлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, дозата на левофлоксацин трябва да бъде коригирана при пациенти с бъбречно увреждане (виж точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност
Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (т.е. ангиоедем до анафилактичен шок), понякога последващи началната доза (виж точка 4.8). Пациентите трябва да прекратят лечението незабавно и да се свържат с техния лекар или с лекар от спешна помощ, който да инициира подходящи спешни действия.

Тежки кожни нежелани реакции
Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включващи токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (Stevens Johnson syndrome, SJS), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, 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.

Дисгликемия

Както при всички хинолони, са съобщавани нарушения в кръвната захар, включващи както хипогликемия, така и хипергликемия, наблюдавани са по-често при хора в старческа възраст, обикновено при пациенти с диабет, приемащи съпътстващо лечение с перорално хипогликемично средство (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар (виж точка 4.8).
Лечението с левофлоксацин трябва незабавно да се прекрати, ако пациентът съобщи за нарушение на нивата на кръвна захар и трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия без флуорохинолони.

Превенция на фоточувствителност
При левофлоксацин е съобщавана фоточувствителност (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да не се излагат излишно на силна слънчева светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа, солариум) по време на лечението и 48 часа след прекратяването му, с цел предпазване от фоточувствителност.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К
Поради възможното повишаване на коагулационите тестове (PT/INR) и/или кървене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), е необходимо проследяване на коагулационните тестове, когато тези лекарства са прилагани едновременно (виж точка 4.5)

Психотични реакции
Съобщавани са психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение, понякога само след единична доза левофлоксацин (виж точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, приемът на левофлоксацин трябва да се прекрати веднага при първите признаци или симптоми на тези реакции. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат с техния предписващ лекар за съвет. Трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия без флуорохинолони и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако левофлоксацин се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психотично заболяване.

Удължаване на QT интервала
Необходимо е повишено внимание, когато флуорохинолони, включително левофлоксацин, се прилагат при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например;
- синдром на вроден удължен QT

- едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. Клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици)

- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)

- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия)

Пациентите в старческа възраст и жените могат да бъдат по-чувствителни спрямо лекарства, удължаващи QTc. Поради това е необходимо повишено внимание, когато при тези популации се прилагат флуорохинолони, включително левофлоксацин. (вж. точки 4.2 Пациенти в старческа възраст 4.5,4.8 и 4.9).

Периферна невропатия
Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони.

Пациентите, които приемат левофлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението, ако се появят симптоми на невропатия, като болка, усещане за парене, мравучкане, изтръпване или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо заболяване. (вж. точка 4.8).

Хепатобилиарни нарушения
Съобщавани са случаи на чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност при левофлоксацин, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания, напр. сепсис (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да спрат лечението и да се свържат с лекаря си, ако развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

Обостряне на миастения гравис
Флуорошнолоните, включително левофлоксацин, имат невромускулно блокиращо действие и могат даобострят 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 известна анамнеза за миастения гравис.

Зрителни нарушения
Ако зрението бъде увредено или възникнат някакви ефекти върху очите, незабавно трябва да се проведе консултация с очен специалист (вж. точки 4.7 и 4.8).

Суперинфекция
Употребата на левофлоксацин, особено продължителната, може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Трябва да се предприемат подходящи мерки, ако настъпи суперинфекция по време на терапията.

Промени в лабораторните тестове
При пациенти, лекувани с левофлоксацин, установяването на опиати в урината може да даде фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо да се потвърди положителния тест 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 туберколоза.

Остър панкреатит
При пациенти, приемащи левофлоксацин, може да се наблюдава остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър пакреатит. Пациентите, които имат гадене, неразположение, коремен дискомфорт, остра коремна болка или повръщане, трябва да бъдат подложени на незабавна медицинска оценка. Ако се подозира остър панкреатит, употребата на левофлоксацин трябва да се преустанови; ако се потвърди, употребата на левофлоксацин не трябва да се започва отново. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за пакреатит (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.

Натрий
Този лекарствен продукт съдържа 354,20 mg натрий на 100 ml от разтвора, които са еквивалентни на 17,7% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на

Ефекти на другите лекарствени продукти върху левофлоксацин

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 припадъците. 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 бъречната 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 едновременно със следните активни вещества: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефекти на левофлоксацин върху други лекарствени продукти
Циклоспорин
Полуживотът на циклоспорин се повишава с 33%, когато се прилага едновременно с левофлоксацин.

Витамин К антагонисти
Съобщавани са повишени стойности при коагулационни тестове (PT/INR) и/или кървене, което може да бъде тежко, при пациенти лекувани с левофлоксацин в комбинация с витамин К антагонист (напр. варфарин). Поради това коагулационните тестове трябва да бъдат проследявани при пациенти, лекувани с витамин К антагонисти (вж. точка 4.4).

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

Друга съществена информация
В проучване за фармакокинетични взаимодействия, левофлоксацин не засяга фармакокинетиката на теофилин (който е тестов субстрат за CYP1A2), което показва че левофлоксацин не е CYP1A2 инхибитор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на левофлоксацин при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти с оглед на репродуктивната токсичност (виж точка 5.3).
Въпреки това поради липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (вж. точка 4.3 и 5.3).

Кърмене
Левофлоксацин е противопоказан при жени, които кърмят. Няма достатъчно инфромация за екскрецията на левофлоксацин в кърмата, въпреки че останалите флуорохинолони се екскретират в кърмата. Поради липсата на данни при хора и поради това, че експерименталните данни предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при кърмачки (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет
Левофлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивните способности при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Левофлоксацин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.
Някои нежелани лекарствени реакции (напр. замайване/вертиго, сънливост, зрителни смущения) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и да реагират, поради което е възможно да възникне опасност в ситуации, при които тези способности са от особена важност (напр. шофиране или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични проучвания при повече от 8 300 пациенти, както и продължителен постмаркетингов опит.
- Много чести (≥ 1/10)
- Чести (>1/100 до <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 всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и паразитози		Гъбични инфекции, включително инфекции с кандида Патогенна резистен-тност		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения Еозинофилия	Тромбоцитопения Неутропения	Костномозъчна недостатъчност, включително апластична анемия

				Панцитопения Агранулоцитоза Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръх-чувствителност (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок[a] Анафилактоиден шок[a](вж. точка 4.4)
Ендокринни нарушения			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
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	Тревожност Състояние на обърканост Нервност	Психотични реакции (напр. с халюцинации, параноя) Депресия Възбуда Ярки сънища Кошмари Делириум	Психотични нарушения със самозастрашаващо поведение, включващи суицидна идеация или опит за самоубийство (вж. точка 4.4) Мания
Нарушения на нервната система*	Главоболие, Замаяност	Сънливост Тремор Дисгеузия	Конвулсия (вж. точки 4.3 и 4.4) Парестезия Нарушение на паметта	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Периферна сензорна моторна невропатия (вж. точка 4.4) Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапирамидни нарушения Агеузия Синкоп Доброкачествена вътречерепна хипертония Миоклонус
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

Сърдечни нарушения**			Тахикардия Палпитации	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 на електрокардиограма (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**	<u>Отнася се само до iv форми:</u> Флебит		Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария, . Повръщане Гадене	Абдоминална болка Диспепсия Флатуленция Констипация		Диария-хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна за ентероколит, включително псвдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Панкреатит (вж. точка 4.4)
Хепато-билиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (вж. точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан[b]		Обрив Сърбеж Уртикария Хиперхидроза	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4) Фиксирана	Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе Реакции на

			лекарствена ерупция	фоточувствителност (вж. точка 4.4) Левкоцитокластен васкулит Стоматит Хиперпигментация на кожата Остра генера-лизирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия Миалгия	Нарушения на сухожилията (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*	Отнася се само до i.v. форма: Реакции на мястото на инфузия (болка, зачервяване)	Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гръдния кош и крайниците)

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

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

Други нежелани реакции, свързани с приложението на флурохинолони включват:
- Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия

* Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системо-органни класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии и невралгия, умора, психиатрични симптоми (включително нарушения на съня, тревожност, пристъпи на паника, депресия и мисли за самоубийство), нарушение на паметта и концентрацията и увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8,
1303 София,
тел.: +359 2 890 3417,
уебсайт: wwvv.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

Ефекти върху ЦНС, включващи състояние на обърканост, конвулсии, миоклонус, халюцинации и тремор са наблюдавани при постмаркетинговия опит.

Поведение при предозиране
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 спцифичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални хинолони, флуорохинолони АТСкод: J01MA12

Левофлоксацин е синтетично антибактериално средство от клас флуорохинолони и той 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.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика
Степента на бактериална активност на левофлоксацин зависи от съотношението между максималната концентрация в серума (C max) или площта под кривата (AUC) и минималната инхибираща концентрация (MIC).

Механизъм на резистентност
Резистентност към левофлоксацин се придобива чрез поетапен процес на мутации в таргетните места и на двете топоизомерази тип II, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на

резистентност като бариери на пропускливостта (често при Pseudomonas aeruginosa) и механизми за ефлукс, могат също да повлияят на чувствителността спрямо левофлоксацин.

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

Гранични стойности
Препоръките на EUCAST за граничните стойности на MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от чувствителните към повишена експозиция микроорганизми и чувствителните към повишена експозиция от резистентните микроорганизми, са представени по-долу в таблицата за тестване на MIC (mg/I).
MIC гранични стойности на EUCAST за левофлоксацин (версия 10.0, 2020-01-01):

Патоген	**Чувствителност**	**Резистентност**
Enterobacterales	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Pseudomonas spp.	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Acinetobacter spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Staphylococcus aureus. Коагулаза-отрицателни *Staphylococci*	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Enterococcus spp.[1]	≤4 mg/l	>4 mg/ml
Streptococcus pneumoniae	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus groups A,B,C,G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
Helicobacter pylori	≤1 mg/l	>1 mg/l
Aerococcus sanguinicola and *urinae*[2]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Aeromonas spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
PK-PD (Видово несвързани) гранични стойности	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

1. Само неусложнени инфекции на пикочните пътища.
2. Чувствителността може да се заключи от чувствителността към ципрофлоксацин

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

Обичайно чувствителни видове ***Аеробни Грам-положителни бактерии***
Bacillus anthracis *Staphylococcus aureus метицилин чувствителни* *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococci, group C and G*

Streptococcus agalactiae *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes*
Аеробни Грам-отрицателни бактерии *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae* *Haemophilus para-influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* *Proteus vulgaris* *Providencia rettgeri* ***Анаеробни бактерии*** *Peptostreptococcus* ***Други*** *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Chlamydia trachomatis* *Legionella pneumophila* *Mycoplasma pneumoniae* *Mycoplasma hominis* *Ureaplasma urealyticum*
Видове, при които придобитата резистентност може да се окаже проблем ***Аеробни Грам-положителни бактерии*** *Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus* метицилин-резистентни [#] Коагулаза отрицателни *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 вероятно е 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 пикова плазмена концентрация до 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99 - 100%.

Храната има слаб ефект върху абсорбцията на левофлоксацин.

Условия на стационарно състояние се достигат до 48 часа след схема на прилагане 500 mg

веднъж или два пъти дневно.

Разпределение
Приблизително 30 - 40% от левофлоксацин се свързват със серумните протеини.
Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 L след еднократна и многократни дози от 500 mg и показва широко разпределение в телесните тъкани.

Проникване в тъканите и телесните течности
Левофлоксацин прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), тъканта на простатата и урината. Обаче, левофлоксацин има незначителна пенатрация в гръбно-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 ($t_{½}$ 6 - 8 h). Екскрецията е предимно чрез бъбреците (>85% от приложената доза).
Средният привиден общ телесен клирънс на левофлоксацин след единична доза от 500 mg е 175+/29,2 ml/мин.
Няма големи разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага взаимозаменяемост на пероралния и интравенозния път.

Линейност
Левофлоксацин притежава линейна фармакокинетика в диапазон от 50 до 1 000 mg.

Специални популации
Пациенти с бъбречна недостатъчност
Фармакокинетиката на левофлоксацин се засяга при бъбречно увреждане. При намаляване на бъбречната функция, бъбречното елиминиране и клирънс намаляват и 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 конвенционални проучвания за токсичност на единична доза и при многократно дозиране, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

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

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

Проучвания при мишки показват, че левофлоксацин има фототоксична активност само при много високи дози. Левофлоксацин не показва никакъв генотоксичен потенциал при теста 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
Солна киселина, концентрирана (за регулиране 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

3 години

Срок на годност след перфорация на гумената запушалка: незабавна употреба (виж 6.6)
От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване на условията на съхранание преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

100 ml, тип I прозрачен стъклен флакон, запечатан с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева капачка. Всеки флакон съдържа 100 ml инфузионен разтвор. Налични са опаковки от 1, 5 или 10 флакона в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

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

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

Разтворът трябва да бъде визуално проверен преди приложение. Трябва да се използва само ако разтворът е бистър, зеленикаво-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:
Левалокс инфузионен разтвор е съвместим със следните инфузионни разтвори:

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

Вж. точка 6.2 за несъвместимости.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20150117

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

Дата на първо разрешение на употреба: 09.04.2015
Дата на последно подновяване: 10.10.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06 Юли 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.