

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левофлоксацин Тева 5 mg/ml инфузионен разтвор
Levofloxacin Teva 5 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всеки флакон от 50 ml Левофлоксацин Тева 5 mg/ml инфузионен разтвор съдържа 250 mg левофлоксацин (като хемихидрат).

Всеки флакон от 100 ml Левофлоксацин Тева 5 mg/ml инфузионен разтвор съдържа 500 mg левофлоксацин (като хемихидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 0,15 mmol (3,546 mg) натрий (като хлорид).

50 ml от инфузионния разтвор съдържат 7,6 mmol (177,3 mg) натрий (като хлорид).

100 ml от инфузионния разтвор съдържат 15,2 mmol (354,6 mg) натрий (като хлорид).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, зеленикавожълт разтвор, без видими частици.
pH: 4,3-5,3; осмоларитет: 287-327 mOsmol/l

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Левофлоксацин Тева инфузионен разтвор е показан при възрастни пациенти за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани//Усложнени инфекции на кожата и кожните структури

При гореизброените показания Левофлоксацин Тева 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 пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4);
- Хроничен бактериален простатит;
- Пневмония придобита в обществото;
- Инхалаторен антракс: постекспозиционна профилактика и лечение (вж. точка 4.4).

Необходимо е да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на



20 - 06 - 2019

антибиотики.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левофлоксацин Тева инфузионен разтвор се прилага като бавна интравенозна инфузия веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от типа и тежестта на инфекцията, и чувствителността на предполагаемия причинител. Лечението с Левофлоксацин Тева след първоначалната употреба на интравенозни препарати може да бъде завършено с подходяща перорална форма, съобразно КХП левофлоксацин филмирани таблетки и съобразно със състоянието на отделния пациент. Може да се използва същата доза при дадена биоеквивалентност на парентералната и перорална форми.

Дозировка

За Левофлоксацин Тева 5 mg/ml може да бъдат дадени следните препоръки за дозиране:

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

Показания	Дневна доза (в зависимост от тежестта)	Обща продължителност на лечението ¹ (в зависимост от тежестта)
Пневмония, придобита в общество	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 – 14 дни
Пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 – 10 дни
Усложнени инфекции на отделителната система, включително пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 – 14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 – 14 дни
Инхалаторен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

¹Продължителността на лечението включва интравенозна плюс перорална терапия. Времето до преминаването от интравенозно на перорално лечение зависи от клиничното състояние, но обикновено е 2 до 4 дни.

Специални популации

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

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



¹Не е необходимо прилагане на допълнителна доза след хемодиализа или продължителна амбулаторна перitoneална диализа (ПАПД).

Увредена чернодробна функция

Не се налага адаптиране на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значителна степен в черния дроб и се екскретира главно през бъбреците.

Хора в старческа възраст

При хора в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата, освен ако не са налични подозрения за увредена бъбречна функция (вж. точка 4.4 „Тендинит и руптура на сухожилие“ и „Удължаване на QT-интервала“).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Левофлоксацин Тева инфузионен разтвор е предназначен само за бавна интравенозна инфузия; прилага се веднъж или два пъти дневно. Времето за вливане трябва да бъде поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Левофлоксацин Тева инфузионен разтвор (вж. точка 4.4).

За несъвместимостите виж точка 6.2, а за съвместимост с други инфузионни разтвори виж точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Левофлоксацин Тева 5 mg/ml инфузионен разтвор не трябва да се използва:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество, други хинолони или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1;
- при пациенти с епилепсия;
- при пациенти с анамнеза за увреждане на сухожилията свързани с приложение на флуорохинолони;
- при деца или юноши;
- по време на бременност;
- при кърмещи жени.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Метицилин-резистентните *S. aureus* може да проявят ко-резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Следователно, левофлоксацин не се препоръчва за лечение на известни или подозирани MRSA инфекции, освен ако лабораторните резултати не са потвърдили чувствителност на микроорганизма към левофлоксацин (и общо препоръчваните антибиотици за лечение на MRSA инфекции се считат за неподходящи).

Резистентността към флуорохинолони на *E.coli* – най-често срещаният патоген, причиняващ инфекции на пикочните пътища – варира на територията на Европейския съюз. Лекарите трябва да имат предвид местната резистентност на *E. coli* спрямо флуорохинолоните.

Инхалаторен антракс: употребата при хора се основава на *in vitro* данните за чувствителност на *Bacillus anthracis* и експерименталните данни, получени при животни, заедно с ограничната информация за хора. Лекуващите лекари трябва да се съобразяват с националните и/или международни консенсуси за лечение на антракс.

Продължителност на вливането

Трябва да се спазва препоръчителното време на вливане от най-малко 30 минути за 250 mg и 60 минути за 500 mg Левофлоксацин Тева 5 mg/ml инфузионен разтвор. За офлоксацин



известно, че по време на инфузията може да се появят тахикардия и временно понижаване на артериалното налягане. В редки случаи като следствие от внезапно спадане на артериалното налягане, може да настъпи циркулаторен колапс. Ако по време на инфузията с левофлоксацин (*l*-изомер на офлоксацин) се появи забележимо спадане на артериалното налягане, инфузията трябва да бъде незабавно спряна.

Употребата на левофлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флууорохинолони (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/рисък (вж. също точка 4.3).

Тендинит и разкъсване на сухожилие

В редки случаи може да възникне тендинит. Най-често той засяга Ахилесовото сухожилие и може да доведе до руптура на сухожилието. Тендинит и разкъсване на сухожилие (поспециално 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 флууорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението при пациенти, получаващи дневни дози по 1000 mg левофлоксацин. Рисъкът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикоステроиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикоステроиди 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 кортикоสเตроиди, ако се появят признания на тендинопатия.

Дневната доза трябва да бъде адаптирана при пациенти в старческа възраст, в зависимост от креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Затова пациентите на които се изписва левофлоксацин се нуждаят от внимателно наблюдение.

Заболявания свързани с Clostridium difficile

Диарията, особено ако е тежка, персистираща и/или кървава по време на или след лечението с левофлоксацин (включително няколко седмици след лечението) може да представлява симптом на заболяване свързано с *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ, най-тежката форма на което е псевдомембранизен ентероколит (вж. точка 4.8). Затова е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, които развият тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако се подозира или се потвърди CDAD, левофлоксацин трябва да бъде спрян веднага и без отлагане да се започне подходяща терапия. Продуктите потискати перисталтиката са противопоказани в тази клинична ситуация.

Пациенти, предразположени към гърчове

Хинолоните може да понижат гърчовия праг и да отключат появата на гърчове. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и както другите хинолони трябва да се прилага изключително предпазливо при пациенти със склонност към гърчове, или пациенти със съпътстващо лечение с активни вещества, които понижават гърчовия праг, какъвто е теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци (вж. точка 4.8), лечението с левофлоксацин трябва да бъде прекратено.

Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Пациенти с латентен или изявен дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата може да проявят склонност към хемолитични реакции по време на лечение с хинолонови антибактериални продукти. Поради това, ако левофлоксацин трябва да се използва при такива пациенти, трябва да се наблюдава с потенциална појава на хемолиза.



Пациенти с увредена бъбречна функция

Тъй като левофлоксацин се екскретира главно през бъбреците, дозата на Левофлоксацин Тева трябва да бъде коригирана при пациенти с увредена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да предизвика тежки, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок) понякога след началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да прекратят терапията и да се обадят на лекуващия ги лекар или на дежурния лекар, които да предприемат подходящите спешни мерки.

Тежки булозни реакции

При употребата на левофлоксацин са били съобщавани тежки булозни реакции като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани преди да продължат лечението незабавно да се обадят на лекуващия ги лекар, ако се появят кожни и/или лигавични реакции.

Дисгликемия

Както всички хинолони, обикновено при пациенти със захарен диабет на лечение с перорални хипогликемизиращи продукти (напр. глибенкламид) или инсулин, има съобщения за поява на нарушения на кръвната захар, включително хипогликемия и хипергликемия (вж. точка 4.8). Получени са съобщения за хипогликемична кома. При пациенти с диабет е препоръчително внимателно мониториране на кръвната захар.

Предпазване от фотосенсибилизация

При лечение с левофлоксацин е съобщавано за фотосенсибилизация (вж. точка 4.8). Препоръчително за предотвратяването ѝ е пациентите да не се излагат ненужно на силна слънчева светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа или солариум) по време на лечението или до 48 часа след спирането му с цел предотвратяване на фотосенсибилизация.

Пациенти лекувани с антагонисти на витамин K

Поради възможното увеличение на показателите на коагулацията (PT/INR) и/или кървене при пациенти на лечение с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин K (напр. варфарин), коагулационните тестове трябва да бъдат мониторирани, когато тези лекарства се прилагат едновременно (вж. точка 4.5).

Психотични реакции

При пациенти, които получават хинолони, включително левофлоксацин се съобщава за психотични реакции. В много редки случаи те са прогресирали до суицидни мисли и самозастрашаващо поведение – понякога дори след еднократна доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие такива реакции, левофлоксацин трябва да бъде спрян и да се предприемат съответните мерки. Препоръчва се това да става предпазливо, ако левофлоксацин се използва при психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психично заболяване.

Удължаване на QT-интервала

Препоръчва се повишено внимание при приложението на флуорохинолони, включително левофлоксацин при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT-интервала, като например:

- вроден синдром на удължен QT-интервал;
- едновременна употреба на лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. антиаритмици от клас IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици);
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия);
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия).



Хората в старческа възраст и жените може да са по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc-интервала. Поради това, е необходимо внимание при употребата на флуорохинолони, включително левофлоксацин при тези популации (вж. точки 4.2 *Хора 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 не обратимо заболяване. (вж. точка 4.8).

Хепатобилиарни нарушения

Главно при пациенти с тежко основно заболяване, напр. сепсис, на лечение с левофлоксацин се съобщава за случаи на чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Ако се появят при знаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, пруритус или напрежение в корема, пациентите трябва да бъдат предупредени да спрат лечението и да се обърнат към лекуващия ги лекар.

Влошаване на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин притежават блокиращо невромускулната проводимост действие и може да влошат мускулната слабост при пациенти с миастения гравис. Употребата на флуорохинолони при пациенти с миастения гравис е била придружена от постмаркетингови съобщения за сериозни нежелани лекарствени реакции, включително смърт и такива изискващи дихателна реанимация. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с известна анамнеза за миастения гравис.

Зрителни нарушения

При появя на нарушено зрение или каквите и да са ефекти от страна на очите е необходима незабавна консултация с офтамолог (вж. точки 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

Употребата на левофлоксацин, особено за продължително време може да доведе до разрастване на нечувствителни микроорганизми. Ако в хода на лечението се появят суперинфекция, трябва да се предприемат подходящи мерки.

Аневризма и дисекация на аортата

Епидемиологичните проучвания показват повишен рисков от аневризма и дисекация на аортата след прием на флуорохинолони, особено при по-възрастната популация.

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/рисков и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи към аневризма и дисекация на аортата (напр. синдром на Marfan, васкуларен синдром на Ehlers-Danlos, артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, болест на Behcet, хипертония, известна атеросклероза).

В случай на внезапна болка в корема, гръденя кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално не обратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално не обратими 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 признания или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Интерференция с лабораторни изследвания

При пациенти лекувани с левофлоксацин, определянето на опиати в урината може да покаже фалшиво-положителен резултат. Може да е необходимо потвърждение на положителния скрининг за опиати с по-специфичен метод.

Левофлоксацин може да инхибира растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и да даде фалшиво-отрицателни резултати при микробиологичната диагноза на туберкулозата.

Помощно(и) вещество(а)

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 177,3 mg (7,6 mmol) натрий в доза от 50 ml и 354,6 mg (15,2 mmol) в доза от 100 ml инфузионен разтвор, което е еквивалентно на 8,87 % или 17,73 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху Левофлоксацин Тева

Теофилин, фенбутен или подобни нестериоидни противовъзпалителни лекарства

По време на клинични проучвания с левофлоксацин не са били установени фармакокинетични взаимодействия с теофилин. Все пак, може да се появи изразено понижаване на мозъчния гърчов праг при едновременното приложение на хинолони с теофилин, нестериоидни противовъзпалителни лекарства или други лекарства, които понижават гърчовия праг. Концентрациите на левофлоксацин са били с около 13% по-високи, когато е бил прилаган в комбинация с фенбутен, в сравнение със 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 дължи на способността на тези две лекарства да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Все пак, при проверяваните в проучването дози е малко вероятно да бъдат установени статистически значими кинетични различия с клинична значимост.

Трябва да се внимава, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарства, които повлияват бъбречната тубулна секреция като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с увредена бъбречна функция.

Друга важна информация

Клинико-фармакологични проучвания са показали, че фармакокинетиката на левофлоксацин не се е променила в клинично значими граници, когато същият продукт се прилага заедно с някое от следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефект на Левофлоксацин Тева върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

При едновременно приложение с левофлоксацин, полуживотът на циклоспорин се е удължен с 33%.



Анtagонисти на витамин K

При пациенти, лекувани с левофлоксацин и антагонисти на витамин K (напр. варфарин) са били докладвани случаи на повишени коагулационни тестове (PT/INR) и/или прояви на кървене, които може да са тежки. Затова при пациенти на лечение с антагонисти на витамин K, трябва да се мониторират коагулационните тестове (вж. точка 4.4).

Лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала

Левофлоксацин подобно на останалите флуорохинолони, трябва да се използва предпазливо при пациенти, които получават лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. антиаритмици от клас IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици). (вж. точка 4.4 „Удължаване на QT-интервала“).

Друга важна информация

В едно проучване за фармакокинетични взаимодействия, левофлоксацин не е променил фармакокинетиката на теофилин (който е доказан субстрат на CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е инхибитор на CYP1A2.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за употребата на левофлоксацин при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни не са покazали преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Все пак, липсата на данни при хора и поради експерименталните данни подсказващи риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага на бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Левофлоксацин Тева е противопоказан при кърмещи жени. Информацията за екскрецията на левофлоксацин в кърмата е недостатъчна; все пак, другите флуорохинолони се екскретират в кърмата. При липса на данни при хора и експерименталните данни, предполагащи риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага на жени, които кърмят (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Левофлоксацин не уврежда фертилитета или репродуктивните възможности при пъткове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани реакции (напр. замаяност/вертиго, съниливост, зрителни нарушения) може да нарушият способността на пациента за концентрация и реакция, и по този начин да създадат рисък в ситуации, в които тези способности са от особена важност (напр. шофиране или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Дадената по-долу информация е събрана от клинични проучвания при повече от 8 300 пациенти и голям постмаркетингов опит.

Честотите в тази таблица са определени съобразно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Системо-органини класове	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)
Инфекции и инфекстации		Гъбични инфекции, включително инфекция с Candida Резистентност на патогените		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения Еозинофилия	Тромбоцитопения Неутролени	Панцитопения Агранулоцитоза Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок ^a Анафилактоиден 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. с халюцинации, параноя) Депресия Ажитация Необичайни сънища Кошмари	Психотични реакции с опасно за себе си поведение, вкл. суицидни идеации или опити за самоубийство (вж. точка 4.4).
Нарушения на нервната система*	Главоболие Световъртеж	Сомнолентност Тремор Дисгузия	Конвулсии (вж. точки 4.3 и 4.4) Парестезия	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Периферна моторна невропатия (вж. точка 4.4) Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапирамидни нарушения Агезия Синкоп Доброкачествена вътрешерентна хиперреакция
Нарушения на очите*			Зрителни нарушения, като замъглено зрение	Преходна затумесвана зрение (вж. точка 4.4)



Системо-органини класове	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10 000$ до $< 1/1 000$)	С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)
			(вж. точка 4.4)	
Нарушения на ухото и лабиринта*		Вертиго	Тинитус	Загуба на слух Увреждане на слуха
Сърдечни нарушения			Тахикардия Палпитации	Камерна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест Камерна аритмия и torsade de points (докладвани главно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT-интервала), удължаване на QT, установено с ЕКГ (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения	Флебит		Хипотония	
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене	Коремна болка Диспепсия Флатуленция Констипация		Диария – хеморагична, която в много редки случаи може да е показателна за появата на ентероколит, вкл. Псевдомемброзен колит (вж. точка 4.4) Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Повишението на чернодробните ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишението на билирубина в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, вкл. Фатални случаи с остра чернодробна недостатъчност, главно при пациенти с тежко основно заболяване (вж. точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани ^b		Обрив Пруритус Уртикария Хиперхидроза		Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)



Системо-органини класове	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечести ($\geq 1/1 000$ до $<1/100$)	Редки ($\geq 1/10 000$ до $<1/1 000$)	С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)
				Левкоцитокластичен васкулит Стоматит
Нарушения на мускулино-скелетната система и съединителната тъкан*		Артralгия Миалгия	Нарушения на сухожилията (вж. точки 4.3 и 4.4) вкл. тендинит (като тендинит на Ахилесовото сухожилие) Мускулна слабост, която може да бъде от особено значение при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4)	Радиомиолиза Руптура на сухожилие (т.e. на Ахилесовото сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4) Руптура на лигамент Руптура на мускул Артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишение на креатинина в кръвта	Остра бъбречна недостатъчност (напр. вследствие на итерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Реакция на мястото на приложение (болка, зачеряване)	Астения	Пирексия	Болка (вкл. болка в гърба, гърдите и крайниците)

* Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога може да се появят дори след първата доза.

† Понякога кожно-лигавичните реакции може да се появят и след 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 системо-органини класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артralгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии, депресия, умора, нарушение на паметта, нарушения на съня иувреждане 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).

Други нежелани реакции, които са придружавали приложението на флуорохинолони са:

- пристъп 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/рисък 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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Според резултатите от проучванията за токсичност проведени с животни или проучванията за клинична фармакология с дози по-високи от терапевтичните, най-важните прояви, които може да се очакват след остро предозиране с Левофлоксацин Тева инфузионен разтвор са симптоми



от страна на централната нервна система като обърканост, замаяност, нарушения на съзнанието и клонични гърчове, удължаване на QT-интервала.

Ефектите от страна на централната нервна система, включително състояние на обърканост, конвулсии, халюцинации и трепор са били наблюдавани в периода след пускане на пазара.

В случай на предозиране трябва да се започне симптоматично лечение. Поради вероятността от удължаване на QT-интервала трябва да се извърши мониториране на ЕКГ. Хемодиализата, включително перitoneалната диализа и ПАПД не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални продукти, флуорохинолони, ATC код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетичен антибактериален агент, клас флуорохинолони и е S (-) енантиомер на рацемично активно вещество офлоксацин.

Механизъм на действие

Като флуорохинолоново антибактериално вещество, левофлоксацин въздейства на комплекса ДНК-ДНК-гираза и топоизомераза IV.

ФК/ФД отношение

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

Механизъм на резистентност

Резистентността към левофлоксацин е придобита чрез постепенен процес на таргетни мутации в двата типа II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност, като permeационни бариери (чести при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми също могат да повлият чувствителността към левофлоксацин.

Наблюдавана е кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие, като цяло не се очаква кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални вещества.

Границни стойности

Препоръчаните от EUCAST (Европейски комитет за изпитване на антимикробната чувствителност) гранични стойности за MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от интермедиерно чувствителните и интермедиерно чувствителните от резистентните организми са представени по-долу в таблицата за изпитване на MIC (mg/l).

EUCAST клинични гранични стойности за MIC 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>	≤ 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
Границни стойности видово неспецифични ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

¹ Границните стойности за левофлоксацин са свързани с високодозова терапия.

² Може да се появи нискостепенна резистентност към флуорохинолони (MIC за ципрофлоксацин от 0,12 – 0,5 mg/l), но няма доказателства, че тази резистентност има клинично значение при инфекции на дихателните пътища, дължащи се на *H. influenzae*.

³ Щамове със стойности за MIC над чувствителните границните стойности се съобщават много рядко или все още не са съобщени. Тестовете за идентификация и антимикробна чувствителност на някои такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. До появата на доказателства за клиничен отговор за потвърдените изолати с MIC над настоящите гранични стойности за резистентност, те трябва да се приемат като резистентни.

⁴ Границните стойности са приложими за перорални дози от 500 mg x 1 до 500 mg x 2 и за интравенозни дози от 500 mg x 1 до 500 mg x 2.

Преобладаването на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при избрани щамове, поради което е желателно да се търси информация за локалната резистентност, главно при лечение на тежки инфекции. Като необходимост, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от агента при поне някои типове инфекции е под въпрос, трябва да се търси експертно мнение.

Силно чувствителни микроорганизми

Аеробни Gram-положителни бактерии

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus метицилин чувствителен

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, групи C и G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аеробни Gram-отрицателни бактерии

Burkholderia cepacia

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, за които придобитата резистентност може да бъде проблем

Аеробни Gram-положителни бактерии

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus метицилин резистентни[#]

Staphylococcus spp. коагулаза негативни

Аеробни Gram-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

Шамове с придобита резистентност

Аеробни, Gram-позитивни бактерии

Enterococcus faecium

* Метицилин резистентните *S. aureus* вероятно притежават резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложението на левофлоксацин се абсорбира бързо и почти пълно с пикови плазмени концентрации, които се достигат в рамките на 1-2 часа. Абсолютната бионаличност е 99-100 %.

Храната има незначително влияние върху абсорбцията на левофлоксацин.

Равновесно състояние се постига в рамките на 49 часа след прилагането на 500 mg веднъж или два пъти дневно.

Разпределение

Приблизително 30-40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини.

Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 l след единична и многократни дози от 500 mg, което показва широко разпределение в тъканите.

Пенетрация в тъканите и телесните течности

Установено е, че левофлоксацин пенетрира в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (течност в мехури), простатната тъкан и урината. Все пак, левофлоксацин слабо прониква в цереброспиналната течност.



Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен до метаболитите дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Те представляват < 5% от дозата и се отделят в урината. Левофлоксацин е стереоометрично стабилен и не подлежи на хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение, левофлоксацин се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6 – 8 часа). Екскрецията се извършва предимно през бъбреците (> 85% от приложената доза).

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

Няма съществени разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което означава, че пероралният и интравенозният път са взаимно заменяеми.

Линейност

Левофлоксацин се подчинява на линейна фармакокинетика в дозовия интервал от 50 до 1000 mg.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се влияе от бъбречно увреждане. С понижаване на бъбречната функция, бъбречната елиминация и клирънс се понижават, а елиминационните полуживоти се удължават 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

Хора в старческа възраст

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин между млади хора и хора в старческа възраст, с изключение на тези свързани с разликите в креатининовия клирънс.

Полови различия

Отделните анализи при мъже и жени са показвали малки до гранични полови разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма доказателства тези полови различия да имат клинично значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Левофлоксацин не е довел до увреждане на фертилитета или репродуктивните възможности при пълхове, но единственият му ефект върху фетусите е бил забавено съзряване като резултат от токсичност при майката.

Левофлоксацин не е индуцирал генни мутации в бактериални клетки или клетки от босърчии, но е довел до хромозомни аберации в белодробни клетки от китайски хамстер, в *in vitro* условия. Тези ефекти се дължат на инхибирането на топоизомераза II. Тестовете *in vitro*



(микронуклеарен, обмяна на сестрински хромозоми, непредвиден ДНК синтез, доминантни летални тестове) не са установили генотоксичен потенциал.

Проучванията при мишки са показвали, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. Във фотомутагенни анализи е било установено, че левофлоксацин не показва генотоксичен потенциал и намалява туморното развитие в проучвания за фотоканцерогенност.

В съответствие с останалите флуорохинолони, левофлоксацин е показал ефекти по отношение на хрущялната тъкан (образуване на мехури и кухини) при пълхове и кучета. Тази находки са били подчертано изразени при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Срок на годност в оригинална опаковка

3 години

Срок на годност след отстраняване
на вторичната опаковка

72 часа (при стайна светлина).

Срок на годност след перфориране на
гumenата запушалка

За незабавна употреба (вж. точка
6.6)

След първо отваряне

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва непосредствено след отваряне, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предлази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 ml – прозрачен флакон от стъкло тип 1 с гумена запушалка и отчупваща се капачка. Всеки флакон съдържа 50 ml инфузионен разтвор. Опаковки от 1 и 5 флакона.

100 ml – прозрачен флакон от стъкло тип 1 с гумена запушалка и отчупваща се капачка. Всеки флакон съдържа 100 ml инфузионен разтвор. Опаковки от 1, 5 и 20 флакона.
Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



Левофлоксацин Тева инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно (в рамките на 3 часа) след перфорация на гумената запушалка, за да се предпази от бактериално замърсяване. Не е необходима защита от светлина по време на вливането.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

Разтворът трябва да бъде инспектиран визуално преди приложение. Трябва да се използва само ако разтворът е бистър зеленикавожълт, на практика без видими частици.

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

Смесване с други инфузионни разтвори

Левофлоксацин Тева инфузионен разтвор е съвместим със следните инфузионни разтвори:

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор

Глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор

Глюкоза 25 mg/ml (25%) в разтвор на Ringer

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

За несъвместимости виж точка 6.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20090576

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

Дата на първо разрешаване: 14 декември 2009 г.

Дата на последно подновяване: 16 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

