

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левифлоксан 5 mg/ml разтвор за инфузия  
Levofloxan 5 mg/ml solution for infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 1 ml разтвор: левифлоксацин хемихидрат (*levofloxacin hemihydrate*) 5.12 mg, екв. на левифлоксацин (*levofloxacin*) 5 mg.

Всеки флакон Левифлоксан 5 mg/ml разтвор за инфузия от 50 ml съдържа 250 mg левифлоксацин.

Всеки флакон Левифлоксан 5 mg/ml разтвор за инфузия от 100 ml съдържа 500 mg левифлоксацин.

Помощни вещества с известно действие:

50 ml от инфузионния разтвор съдържат приблизително 7.24 mmol (166 mg) натрий.

100 ml от инфузионния разтвор съдържат приблизително 14.48 mmol (333 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия.

Външен вид – бистър зеленикаво-жълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

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

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

За горепосочените инфекции Левифлоксан 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

Левифлоксан инфузионен разтвор се прилага чрез бавна интравенозна инфузия веднъж на ден по пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и от чувствителността на предполагаемия патогенен причинител. Лечението с Левифлоксан след първоначално приложение на интравенозния препарат, може да бъде завършено с подходяща перорална

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110917
Разрешение №	21873 / 25.04.2013
Одобрение №	/



форма според КХП на филмираните таблетки и ако се сметне за подходящо за конкретния пациент.

Поради биеквивалентността на парентералната и пероралната форма, може да се прилага същата доза.

### Дозировка

Могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране на Левофлоксан:

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

Показание	Дневна дозова схема (според тежестта)	Продължителност на лечението <sup>1</sup> (според тежестта)
Пневмония, придобита в обществото	500 mg еднократно или двукратно дневно	7 - 14 дни
Пиелонефрит	500 mg еднократно дневно	7 - 10 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 mg еднократно дневно	7 - 14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg еднократно дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg еднократно или двукратно дневно	7 - 14 дни
Инхалационен антракс	500 mg еднократно дневно	8 седмици

<sup>1</sup> Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (НАПД). 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 часа	500 mg/24 часа	500 mg/12 часа
<b>Креатининов клирънс</b>	<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 ч.</i>	<i>След това: 250 mg/24 ч.</i>	<i>След това: 250 mg/12 ч.</i>
19-10 ml/min.	<i>След това: 125 mg/48 ч.</i>	<i>След това: 125 mg/24 ч.</i>	<i>След това: 125 mg/12 ч.</i>
<10 ml/min (вкл. хемодиализа и НАПД) <sup>1</sup>	<i>След това: 125 mg/48 ч.</i>	<i>След това: 125 mg/24 ч.</i>	<i>След това: 125 mg/24 ч.</i>

<sup>1</sup> Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата 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 напреднала възраст*

Не се налага корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст, 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

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

### Начин на приложение

Левифлоксан 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 Левифлоксан инфузионен разтвор (вж. точка 4.4).

За несъвместимости и за съвместимост с други инфузионни разтвори вижте точка 6.2.

### **4.3. Противопоказания**

Левифлоксан инфузионен разтвор не трябва да се прилага:

- при пациенти, свръхчувствителни към левифлоксацин или други хинолони, или 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**

Много вероятно е метицилин-резистентни *S. aureus* да имат корезистентност към флуорохинолони, включително левифлоксацин. Поради това левифлоксацин не се препоръчва за лечението на известни или подозирани инфекции с MRSA, освен ако лабораторни резултати потвърдят чувствителност на микроорганизма спрямо левифлоксацин (и препоръчаните обикновено антибактериални средства за лечение на инфекции с MRSA 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 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 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 Левифлоксан 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 следствие от рязкото спадане на кръвното налягане, може да настъпи циркулаторен колапс. При настъпване на рязко спадане на кръвното налягане по време на инфузията на левифлоксацин (L-изомер на офлоксацин), инфузията трябва да бъде прекратена незабавно.

### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 7.24 mmol (166 mg) натрий за доза от 50 mg и приблизително 14.48 mmol (333 mg) за доза от 100 ml. Това трябва да се има предвид при



пациенти на диета с контролиран прием на натрий, напр. пациенти със сърдечна недостатъчност, високо кръвно налягане, бъбречни заболявания.

#### *Тендинит и руптури на сухожилията*

Тендинит може да възникне рядко. Най-често засяга ахилесовото сухожилие и може да доведе до скъсване на сухожилието. Тендинит и скъсване на сухожилията, понякога двустранно, може да настъпи в рамките на 48 часа от началото на лечението с левофлоксацин и е съобщавано до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и скъсване на сухожилията е повишен при пациенти на възраст над 60 години, при пациенти, приемащи дневни дози от 1 000 mg и при пациенти, използващи кортикостероиди. При пациенти в напреднала 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, подтискащи 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 (вж. 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 (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 бъбречни увреждания*

Тъй като левофлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, дозата на Левофлоксан трябва да бъде коригирана при пациенти с бъбречно увреждане (вж. 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 (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 Stevens 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, 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 (вж. точка 4.8).

### *Предпазване от 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 витамин К антагонисти*

Поради възможното повишаване на коагулационните тестове (PT/INR) и/или кървене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с витамин К антагонисти (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 (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие тези реакции, приемът 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 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 напреднала възраст и жените могат да бъдат по-чувствителни спрямо лекарства, удължаващи QTс. Поради това е необходимо повишено внимание, когато при тези популации се прилагат флуорохинолони, включително левофлоксацин. (вж. точки 4.2 Пациенти в напреднала възраст, 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 болезнен корем.

#### *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 очен специалист (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 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 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 лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

### Ефекти на левофлоксацин 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 антагонисти (виж точка 4.4).

#### *Лекарства, удължаващи 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 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 хрущяли на растящия организъм, флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (виж точка 4.3 и 5.3).

### *Кърмене*





Левифлоксан 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 хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левифлоксацин не трябва да се прилага при кърмачки (вж. точки 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 лекарствени реакции (напр. замаяване/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.

Честотите в таблицата са дефинирани съобразно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Гъбични инфекции, включително инфекции с кандидата, патогенна резистентност		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, еозинофилия	Тромбоцитопения, неутропения	Панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиедем, свръхчувствителност (вж. точка 4.4)	Анафилактичен шок <sup>a</sup> , анафилактоиден шок <sup>a</sup> (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	Конвулсии (вж. точки 4.3 и 4.4), парестезия	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4), периферна сензорна моторна невропатия (вж. точка 4.4), паросмия, вкл. аносмия, дискинезия, екстрапирамидни нарушения, агеузия, синкоп, бенигнена интракраниална хипертония
Нарушения на очите			Зрителни нарушения, като замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4)
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 в електрокардиограмата (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения	Флебит		Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазм, алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене	Абдоминална болка, диспепсия, флатуленция, констипация		Диария – хеморагична, която в много редки случаи може да бъде показателна



				ентероколит, вкл. псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4), панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими (ALAT, ASAT, алкална фосфатаза, GGT)	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, вкл. случаи на фатална остра чернодробна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (вж. точка 4.4), хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <sup>b</sup>		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), вкл. 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	Реакции на мястото на инфузията (болка, зачервяване)	Астения	Пирексия	Болка (вкл. болка в гърба, гръдния кош и крайниците)

<sup>a</sup> Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога могат да възникнат дори след първата доза.

<sup>b</sup> 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.

#### 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 левофлоксацин 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 постмаркетинговия 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.

#### *Връзка фармакокинетика/ фармакодинамика*

Степента на бактериална активност на левофлоксацин зависи от съотношението между максималната концентрация в серума (C<sub>max</sub>) 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 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).



Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacteriaceae	≤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> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Видово несвързани гранични стойности <sup>4</sup>	≤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 MIC стойности над граничните стойности за чувствителност са много редки или не са съобщавани все още. Тестовите за идентичност и антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да се повторят и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да се изпрати до референтна лаборатория. Докато няма доказателство относно клиничния отговор за утвърдени изолати с MIC над настоящите гранични стойности за резистентност, те трябва да се съобщават като резистентни.
4. Граничните стойности са приложими за перорална доза от 500 mg x 1 до 500 mg x 2 и интравенозна доза от 500 mg x 1 до 500 mg x 2.

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<sup>#</sup>

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*

<sup>#</sup> 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.

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 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/min.

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, 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 напреднала възраст*

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин при млади и пациенти в напреднала 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* 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  
Хлороводородна киселина  
Натриев хидроксид (за корекция на рН до 4.8)  
Вода за инжекции

### 6.2. Несъвместимости

Разтворът на левофлоксацин не трябва да се смесва с хепарин или с алкални разтвори (напр. натриев бикарбонат).

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти освен с тези посочени по-долу.

*Смесване с други инфузионни разтвори:*

Левофлоксацин 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).

### 6.3. Срок на годност

2 (две) години.

Срок на годност след изваждане от вторичната опаковка - 3 дни на стайна осветеност.





Срок на годност след първо отваряне: Физикохимичната стабилност е доказана за 3 часа при 25° С.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след отваряне. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25° С.

Да не се замразява.

Да се пази на защитено от светлина място. Това се гарантира при съхранение във вторичната опаковка.

#### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Безцветни, стъклени флакони 50 Н (50 ml) или 100 Н (100 ml) с хидролитична устойчивост тип I, затворени с каучукови запушалки и херметизирани (обкатани), с алуминиеви капачки.

Размер на опаковката за флаконите от 100 ml: 1 брой в картонена кутия.

Размер на опаковката за флаконите от 50 ml: 1 брой в картонена кутия.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

След първо отваряне разтворът трябва да се изразходва незабавно (в рамките на 3 часа) с оглед избягване на 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.

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания за опазване на околната среда.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Антибиотик-Разград АД

Бул. «Априлско въстание», № 68, Офис 201

7200, Разград, България

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

МА №: П-11690

Reg. №: 20110017

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

07.01.2011

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2012

