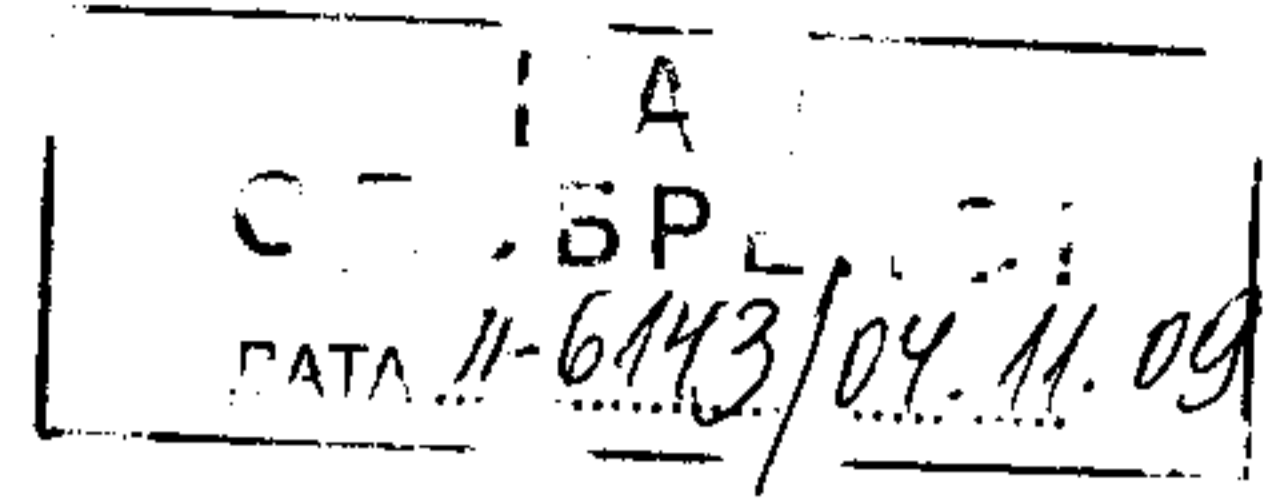


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levofloxacin Kabi 5 mg/ml solution for infusion  
Левофлоксацин Каби 5 mg/ml инфузионен разтвор



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### 50 ml във флакон 100 ml:

Всеки ml от разтвора съдържа 5 mg левофлоксацин (като левофлоксацин хемихидрат).  
50 ml от инфузионния разтвор съдържат 250 mg левофлоксацин като активна съставка.

#### 100 ml във флакон 100 ml:

Всеки ml от разтвора съдържа 5 mg левофлоксацин (като левофлоксацин хемихидрат).  
100 ml от инфузионния разтвор съдържат 500 mg левофлоксацин като активна съставка.

Помощни вещества: Лекарственият продукт съдържа 3,5 mg натрий за 1 ml.

За пълния списък от помощни вещества, моля вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Жълт до жълтозеленикав разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

При възрастни лица за които е подходящо интравенозното лечение, Левофлоксацин Каби разтвор за инфузия е показан за лечение на следните инфекции, причинени от левофлоксацин чувствителни микроорганизми:

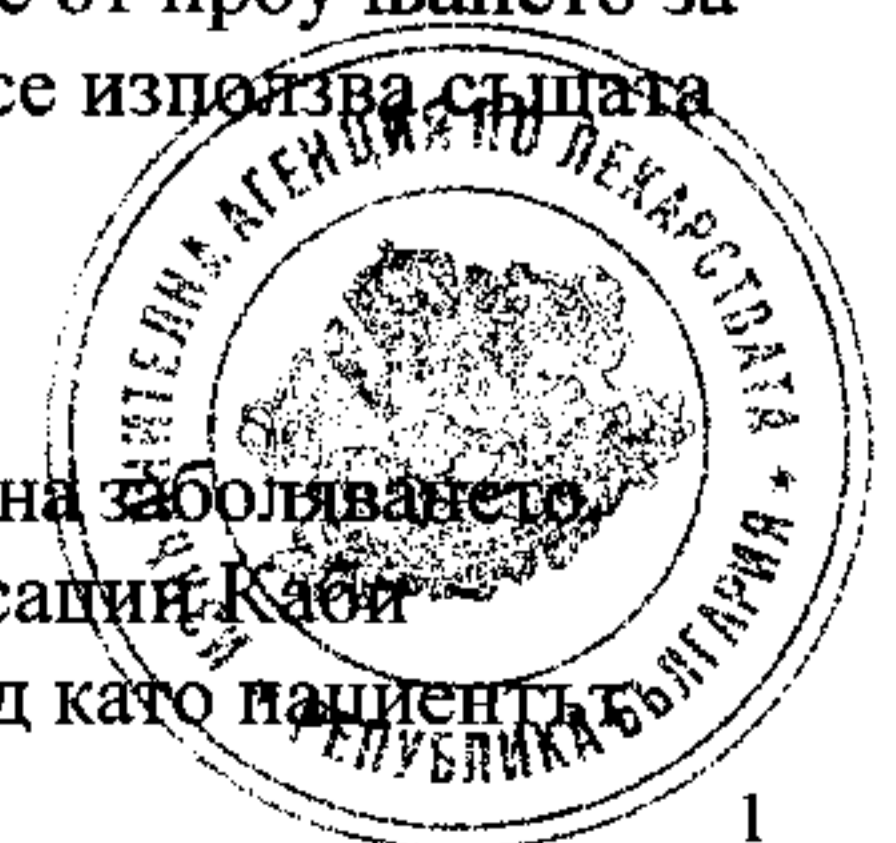
- Придобита в обществото пневмония.
- Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит
- Хроничен бактериален простатит
- Кожа и инфекции на меките тъкани.

#### 4.2 Дозировка в начин на приложение

Левофлоксацин Каби инфузионен разтвор се прилага чрез бавна интравенозна инфузия един или два пъти дневно. Дозировката зависи от типа и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия етиологичен причинител. Обикновено е възможно да се премине от началното интравенозно лечение към перорално приложение след няколко дни, според състоянието на пациента. Въз основа на данните от проучването за биоеквивалентност на парентералните и перорални форми, може да се използва същата дозировка.

#### Продължителност на лечението

Продължителността на терапията варира в зависимост от протичането на заболяването. Както при всяка антибиотична терапия, приложението на Левофлоксацин Каби инфузионен разтвор трябва да продължи най-малко 48 до 72 часа след като пациентът



стане афебрилен или се получат доказателства за унищожаване на бактериалната инфекция.

#### Начин на приложение

Левовлоксацин Каби инфузионен разтвор е предназначен само за бавна венозна инфузия; прилага се един или два пъти дневно. Времето за инфузия трябва да бъде минимум 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Левовлоксацин Каби инфузионен разтвор (вижте точка 4.4). Възможно е да се премине от началното интравенозно приложение към перорално в същата дозировка след няколко дни, според състоянието на пациента.

За несъвместимостите вижте точка 6.2 и за съвместимост с други инфузионни разтвори вижте точка 6.6.

Следните препоръки за дозировката могат да се дадат за Левовлоксацин Каби инфузионен разтвор :

#### **Дозировка:**

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

Показание	Дневен дозов режим (според тежестта)
Придобита в обществото пневмония	500 mg един или два пъти дневно
Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит	250 <sup>1</sup> mg един път дневно
Хроничен бактериален простатит	500 mg един път дневно
Инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg два пъти дневно

<sup>1</sup> Трябва да се има предвид повишаване на дозата в случай на тежка инфекция

**Дозировка при пациенти с вредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 50 ml/min)**

	Дозов режим		
	250 mg/ 24 h	500 mg/ 24 h	500 mg/ 12 h
Креатининов клирънс	търва доза: 250 mg	търва доза: 500 mg	търва 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 CAPD) <sup>1</sup>	след това: 125 mg/48 h	след това: 125 mg/24 h	след това: 125 mg/24 h

<sup>1</sup> Не са необходими допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (CAPD)

#### **Дозировка при пациенти с увредена чернодробна функция**

Не е необходима корекция на дозировката, тъй като левовлоксацин не се метаболизира в значителна степен от черния дроб и се екскретира предимно чрез бъбреците.

#### **Дозировка при пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата, освен ако няма



съображения от увредена бъбречна функция (вж. точка 4.4 удължаване на QT интервала).

#### **Дозировка при деца и подрастващи**

Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор е противопоказан при деца и юноши (вж. точка 4.3).

#### **4.3 Противопоказания**

Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор не трябва да се използва:

- При пациенти със свръхчувствителност към левифлоксацин или други хинолони, или към някое от помощните вещества.
- При пациенти с епилепсия.
- При пациенти с анамнеза за увреждане на сухожилията след приложение на флуорохинолони.
- При деца или юноши (< под 18-годишна възраст).
- По време на бременност.
- По време на кърмене.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В най-тежките случаи на пневмококова пневмония Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор може да не е оптималната терапия.

Нозокомиалните инфекции, дължащи се на *P. aeruginosa* могат да наложат комбинирана терапия.

#### **Продължителност на инфузия**

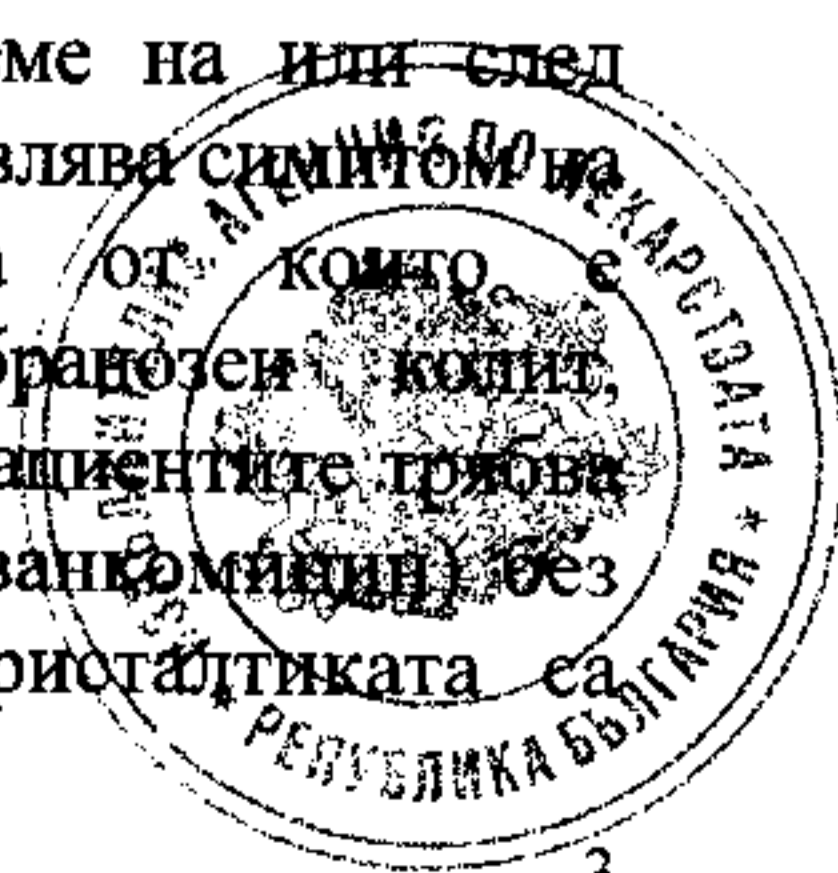
Препоръчаната продължителност на инфузия е най-малко 30 min за 250 mg или 60 min за 500 mg Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор и трябва да се спазва. Известно е за офлоксацин, че по време на инфузията може да се появи тахикардия и временно понижаване на кръвното налягане. В редки случаи вследствие на силно изразеното понижаване на кръвното налягане, може да се появи циркулаторен колапс. В случай на явно понижаване на кръвното налягане по време на инфузията на левифлоксацин (1-изомер на офлоксацин) инфузията трябва да се спре незабавно.

#### **Тендинит и руптура на сухожилие**

Рядко може да се появи тендинит. Той най-често засяга Ахилесовото сухожилие и може да доведе до руптура на сухожилието. Рискът от тендинит и руптура на сухожилие се повишава при пациенти в старческа възраст и при пациенти, приемащи кортикостероиди. Поради това е необходимо много внимателно мониториране на тези пациенти, ако им е предписан Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор. Всички пациенти трябва да се консултират с техния лекар, ако получат симптоми на тендинит. Ако се подозира тендинит лечението с Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор трябва да бъде незабавно преустановено и да се започне подходяща терапия (напр. имобилизация) на засегнатото сухожилие.

#### **Заболяване, свързано с *Clostridium difficile***

Диарията, особено ако е тежка, персистираща и/или кървава, по време на или след лечението с Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор, може да представлява симптом на заболяване, свързано с *Clostridium difficile*, най-тежката форма от която е псевдомембранозния ентероколит. Ако се подозира псевдомембранозен колит, Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор трябва да се спре веднага и пациентите трябва да се лекуват с поддържаща и специфична терапия (напр. перорален ванкомицин) без забавяне. В тази клинична ситуация продуктите, инхибиращи перисталтиката са противопоказани.



### **Пациенти, предразположени към гърчове**

Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за епилепсия и както при другите хинолони, трябва да се използва изключително внимателно при пациенти, предразположени към гърчове, като пациенти с предшестващо увреждане на централната нервна система, съпътстващо лечение с фенбуфен и подобни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или с лекарства, понижаващи мозъчния праг за гърчове, като теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци лечението с левифлоксацин трябва да бъде прекратено.

### **Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит**

Пациенти с латентен или изявен дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата могат да проявят склонност към хемолитични реакции по време на лечение с някои антибактериални агенти, затова левифлоксацин трябва да се използва внимателно.

### **Пациенти с бъбречно увреждане**

Тъй като левифлоксацин се екскретира главно през бъбреците, дозата на Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор трябва да бъде коригирана при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

### **Реакции на свръхчувствителност**

Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор може да предизвика тежки, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок), рядко след началната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да прекратят терапията и да се обадят на лекуващия ги лекар или на лекар от спешна помощ, които да започнат необходимите терапевтични мерки.

### **Хипогликемия**

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

### **Предпазване от фотосенсибилизация**

Въпреки, че при лечение с левифлоксацин фотосенсибилизацията е много рядка, препоръчва се пациентите да не се излагат, ако не е необходимо, на силна слънчева светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа или солариум) за да се предпазят от фотосенсибилизация.

### **Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К**

Поради възможното повишаване на показателите на коагулацията (PT/INR) и/или време на кървене при пациенти, лекувани с Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), коагулационните тестове трябва да бъдат мониторираны, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно (вж. точка 4.5).

### **Психотични реакции**

Психотични реакции са докладвани при пациенти, получаващи хинолони, включително левифлоксацин. В много редки случаи те са прогресирали до суицидни мисли и самонараняващо поведение - понякога дори след еднократна доза левифлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие такива реакции, левифлоксацин трябва да бъде спрян и да се предприемат съответните мерки. Препоръчва се това да става внимателно.



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 интервал (напр. антиаритмични лекарства от клас IA и III, трициклически антадепресанти, макролиди),
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагnezимия),
- пациенти в старческа възраст,
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия).

(вж. точка 4.2 Пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9)

#### **Периферна невропатия**

При пациенти, получаващи флуорохинолони включително левофлоксацин, се съобщава за сензорна или сензомоторна периферна невропатия, която може да бъде с внезапно начало. Левофлоксацин Каби инфузионен разтвор трябва да бъде спрял, ако пациентът получи симптоми на невропатия, за да се предотврати развитието на необратимо състояние.

#### **Опиати**

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

#### **Хепатобилиарни нарушения**

При пациенти с тежко основно заболяване, като напр. сепсис, на лечение с левофлоксацин са докладвани случаи на чернодробна некроза до живото-застрашаваща чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат предупредени да спрат лечението и да се обърнат към лекуващия ги лекар, ако се появят признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, пруритус или напрежение в корема.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### **Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни продукти**

По време на клинично изпитване не са установени фармакокинетични взаимодействия на левофлоксацин с теофилин. Възможно е обаче да се получи изразено понижение на гърчовия праг в главния мозък при едновременно приложение на хинолони и теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства или други продукти, които понижават гърчовия праг.

Концентрациите на левофлоксацин са били с около 13% по-високи при наличие на фенбуфен, в сравнение със самостоятелното му прилагане.

#### **Пробенецид и циметидин**

Пробенецид и циметидин притежават статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречният клирънс на левофлоксацин е понижен от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двете лекарства могат да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. Все пак при изследваните дози в



проучването, статистически значими кинетични различия е малко вероятно да имат клинично значение.

Трябва да се обърне внимание, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарства, които повлияват тубуларната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, специално при бъбречно увредени пациенти.

### **Циклоспорин**

Полуживотът на циклоспорин е удължен с 33%, когато е приложен с левофлоксацин.

### **Антагонисти на витамин К**

Съобщава се за удължаване на коагулационните тестове (PT/INR) и/или времето на кървене, което може да бъде силно изразено при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин). Поради това, при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К е необходимо мониториране на показателите на кръвосъсирването (вж. точка 4.4).

### **Лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала**

Левофлоксацин Каби инфузионен разтвор, подобно на другите флуорохинолони, трябва да бъде използван предпазливо при пациенти, които приемат лекарства за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмици от клас 1А и III, трициклични антидепресанти, макролиди). (вж. точка 4.4 Удължаване на QT интервала).

### **Друга важна информация**

Проведени са клинични фармакологични изпитвания за да се изследват възможните фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и обикновено изписваните лекарства. Фармакокинетичните параметри на левофлоксацин не се повлияват в клинично значима степен, когато левофлоксацин се прилага едновременно със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### **Бременност**

Проучванията по отношение на репродукцията при животни не повдигат специфични увреждания. Все пак, поради липсата на данни при хора и експериментално установения риск от увреждане на хрущяла на носещите тежестта стави на растящия организъм от флуорохинолоните, Левофлоксацин Каби инфузионен разтвор не трябва да се използва при бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

### **Кърмене**

Поради липсата на данни при хора и експериментално установения риск от увреждане на хрущяла на носещите тежестта стави на растящия организъм от флуорохинолоните, Левофлоксацин Каби инфузионен разтвор не трябва да се използва при кърмещи жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Левофлоксацин Каби инфузионен разтвор има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани реакции (напр.



замайване/световъртеж, сънливост, зрителни нарушения) могат да нарушат способността на пациентите да шофират и работят с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични проучвания при повече от 5 000 пациенти и обширен пост-маркетингов опит.

Нежеланите реакции са описани в съответствие с MedDRA-база данни на система-органични класове в таблицата по-долу.

Честотата в тази таблица е определена, като се използва следната класификация:

Много чести ( $>1/10$ ),

Чести ( $\geq 1/100$  до  $\leq 1/10$ ),

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $\leq 1/100$ ),

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $\leq 1/1000$ ),

Много редки ( $\leq 1/10000$ ),

С неизвестна честота (не може да бъде установена от наличните данни).

В рамките на всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред, по степен на тяхната тежест.

##### Сърдечни нарушения

Редки: Тахикардия

С Електрокардиографско удължаване на QT

неизвестна интервала

честота: (вж. точка 4.4. Удължаване на QT интервала и точка 4.9)

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Левкопения, еозинофилия

Редки: Тромбоцитопения, неутропения

Много Агранулоцитоза

редки:

С Панцитопения, хемолитична анемия

неизвестна

честота:

##### Нарушения на нервната система

Нечести: Замайване, главоболие, сомнолентност и безсъние

Редки: Конвулсии, обърканост, тремор, парестезия

Много Сетивна и сетивно-двигателна периферна невропатия,

редки: дисгеузия и агеузия, паросмия включително аносмия

##### Нарушения на очите

Много Зрителни нарушения

редки:

##### Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Световъртеж

Много Увреден слух

редки:

С Шум в ушите

неизвестна



честота:

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: Бронхоспазъм, диспнея  
Много Алергичен пневмонит  
редки:

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, гадене  
Нечести: Повръщане, коремна болка, диспепсия, метеоризъм, запек  
Редки: Хеморагична диария, която в много редки случаи може да е показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен колит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Повишен серумен креатинин  
Много Остра бъбречна недостатъчност (напр. поради  
редки: интерстициален нефрит)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Обрив, сърбеж  
Редки: Уртикария  
Много Ангионевротичен оток, реакция на  
редки: фоточувствителност  
С Токсична епидермална некролиза, синдром на  
неизвестна Стивън Джонсон, еритема мултиформе,  
честота: хиперхидрозис  
Кожно-лигавичните реакции понякога могат да  
възникнат дори след първата доза

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: Сухожилни увреждания (вж. точка 4.4)  
включително тендинит (напр. на Ахилесовото  
сухожилие), артралгия, миалгия  
Много Руптура на сухожилие (вж. точка 4.4). Тази  
редки: нежелана реакция може да се появи в рамките на  
48 часа след началото на лечението и може да бъде  
двустранина, мускулна слабост, която може да бъде  
от особено значение при пациенти с миастения  
гравис  
С Рабдомиолиза  
неизвестна  
честота:

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия  
Много Хипогликемия, особено при пациенти със захарен  
редки: диабет (вж. точка 4.4)

Инфекции и инфестации

Нечести: Гъбична инфекция (и пролиферация на други  
резистентни микроорганизми)





#### Съдови нарушения

Чести:	Флебит
Редки:	Хипотония

#### Общи нарушения на мястото на приложение

Чести:	Реакция на мястото на приложение
Нечести:	Астения
Много редки:	Пирексия
С неизвестна честота:	Болка (включително болка в гърба, гърдите и крайниците)

#### Нарушения на имунната система

Много редки:	Анафилактичен шок (вж. точка 4.4)
С неизвестна честота:	Свръхчувствителност (вж. точка 4.4) Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога могат да се появят дори след първата доза

#### Хепатобилиарни нарушения

Чести:	Повишени чернодробни ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)
Нечести:	Повишен билирубин
Много редки:	Хепатит
С неизвестна честота:	Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с остра чернодробна недостатъчност са съобщавани при пациенти с левофлоксацин, главно при пациенти с тежки основни заболявания (вж. точка 4.4).

#### Психични нарушения

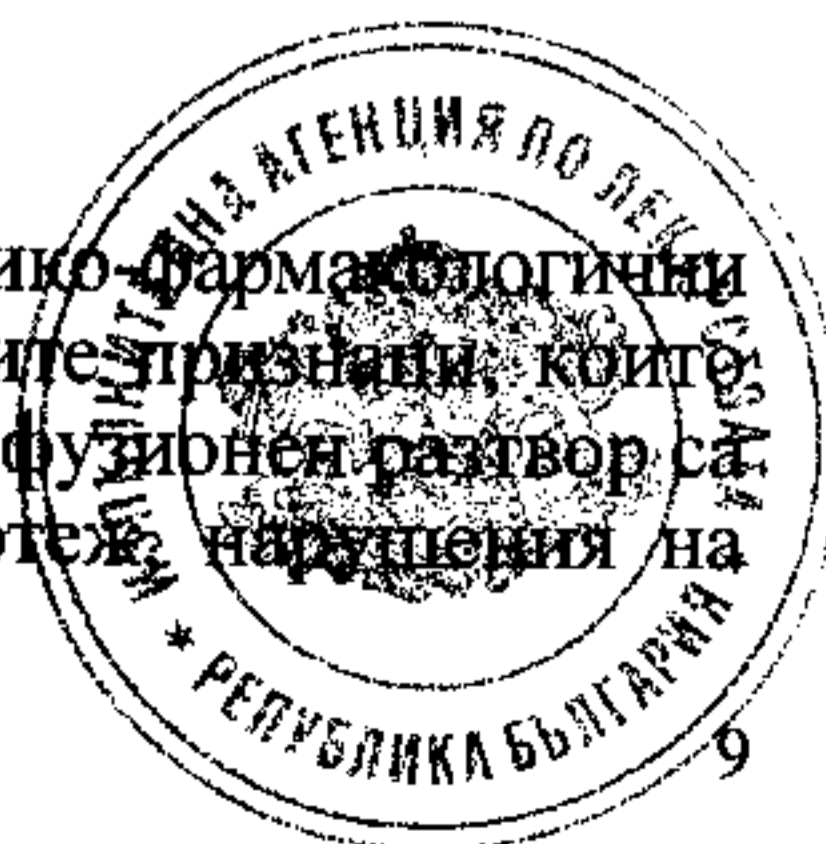
Нечести:	Нервност, безсъние
Редки:	Психични нарушения, депресия, възбуда, безпокойство, обърканост, тревожност
С неизвестна честота:	Свръхчувствителност (вж. точка 4.4) Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога могат да се появят дори след първата доза

Други нежелани реакции, които са свързани с приложението на флуорохинолони включват:

- Екстрапирамидни симптоми и други нарушения на мускулната координация;
- Алергичен васкулит
- Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия.

#### **4.9 Предозиране**

Според изпитванията за токсичност при животни или клинично-фармакологични проучвания, проведени с много високи терапевтични дози най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране с Левофлоксацин Каби инфузионен разтвор са от страна на централната нервна система, като объркване, световъртеж, нарушения на съзнанието, конвулсивни гърчове, удължаване на QT-интервала.



В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматична терапия. Поради възможността от удължаване на QT-интервала, трябва се провежда ЕКГ-мониториране. Антиацидите могат да се използват за защита на стомашната лигавица. Хемодиализата, включително перитонеалната диализа и CAPD не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма.

Не съществува специфичен антидот.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални продукти за системна употреба, хинолонови антибиотици - флуорохинолони  
АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетичен антибактериален агент от класа на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер на рацемичното лекарство офлоксацин.

#### Механизъм на действие

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

#### ФК/ФД отношение

Степента на бактериалната 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

Главният механизъм за развитие на резистентност се дължи на мутация в ген *gyr-A*. Установена е *in vitro* кръстосана резистентност между левофлоксацин и останалите флуорохинолони. Поради механизма на действие се приема, че няма кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални продукти.

#### Гранични стойности при изследване за чувствителност

Препоръките на EUCAST за 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 (2006-06-20):

Патоген	Чувствителни	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>Acinetobacter spp</i>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>Staphylococcus spp</i>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
<i>H. influenzae M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l
Гранични стойности видово неспецифични <sup>3</sup>	$\leq 1$ mg/l	$> 2$ mg/l

1 S/1-границна стойност е била повишена от 1,0 до 2,0 за да се избегне разделянето на дивия тип MIC разпределение. Граничните стойности са свързани с високо дозова терапия.

2 Щамове със стойности за MIC над S/I граничните стойности се съобщават много рядко или все още не са съобщени.



Тестовите 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.

3 Не-видово свързани гранични стойности са определени главно на базата на данни за съотношението фармакокинетика/фармакодинамика и са независими от разпределението на MIC на отделните видове. Те се използват само за видове, за които не е дадена видово-специфична гранична стойност и не се използват за видове, при които изпитването за чувствителност не се препоръчва или за които има недостатъчно доказателства, че въпросният вид е добра цел (*Enterococcus*, *Neisseria*, Грам-отрицателни анаероби).

Препоръките на CLSI (Национален институт за клинични лабораторни стандарти на САЩ) за 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 ( $\mu\text{g/L}$ ) или изпитване с дифузия на дискове (диаметър на зоната [mm] с използване на диск с левофлоксацин 5  $\mu\text{g}$ ).

CLSI препоръчва следните стойности за MIC и гранични стойности с дифузия на дискове за левофлоксацин (M100-S17, 2007):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17\text{mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13\text{mm}$
Различни от Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17\text{mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13\text{mm}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17\text{mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13\text{mm}$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17\text{mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13\text{mm}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$ $\geq 19 \text{mm}$	$\geq 4 \mu\text{g/mL}$ $\leq 15 \text{mm}$
<i>Enterococcus spp.</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17\text{mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13\text{mm}$
<i>H. influenzae M. catarrhalis</i> '	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17\text{mm}$	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17\text{mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13\text{mm}$
В-хемолитичен <i>Streptococcus</i>	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ $\geq 17\text{mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$ $\leq 13\text{mm}$

1 Отсъствието или рядката поява на резистентни щамове изключва определянето на категории, различни от "чувствителен". За щамове дали резултати, насочващи към категория "нечувствителни" резултатите от тестовите за идентификация на организмите и антимикробна чувствителност трябва да бъдат потвърдени от референтна лаборатория, като се използват CLSI референтни методи за разреждане.

#### Антибактериален спектър

Преобладаването на резистентността може да варира географски и с времето за определени видове и е необходима локалната информация за резистентността, особено



при лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо трябва да бъде потърсен експертен съвет, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от агента при поне някои типове инфекции е под въпрос.

### **Обикновено чувствителни микроорганизми**

#### **Аеробни Грам-положителни бактерии**

*Staphylococcus aureus* \* метицилин-чувствителен  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococci*, *groupus C и G*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae* \*  
*Streptococcus pyogenes* \*

#### **Аеробни Грам-отрицателни бактерии**

*Burkholderia cepacia* §  
*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae* \* *Haemophilus para-influenzae* \* *Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae* \*  
*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 Грам-положителни бактерии**

*Enterococcus faecalis* \*  
*Staphylococcus aureus* метицилин-резистентни  
*Staphylococcus haemolyticus* метицилин-резистентни

#### **Аеробни Грам-отрицателни бактерии**

*Acinetobacter baumannii* \*  
*Citrobacter freundii* \*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter agglomerans*  
*Enterobacter cloacae* \*  
*Escherichia coli* \*  
*Morganella morganii* \*  
*Proteus mirabilis* \*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa* \*  
*Serratia marcescens* \*

#### **Анаеробни бактерии**

*Bacteroides fragilis*



*Bacteroides ovatus*§  
*Bacteroides thetaiotamicron*§  
*Bacteroides vulgatus*§  
*Clostridium difficile*§

\* Клиничната ефикасност е била доказана за чувствителни изолати при одобрени клинични показания

§ Естествена интермедиерна чувствителност  
+ Повече от 50% резистентност

### **Друга информация**

Нозокомиалните инфекции, дължащи се на *P. aeruginosa* може да изискват комбинирана терапия.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Абсорбция**

Перорално приложеният левофлоксацин се абсорбира бързо и почти пълно с пикови плазмени концентрации, които се достигат в рамките на 1 час. Абсолютната бионаличност е 100%. Храната има незначително влияние върху абсорбцията на левофлоксацин.

### **Разпределение**

Приблизително 30-40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини. 500 mg веднъж дневно при многократни дози левофлоксацин са показали незначителна кумулация. При дози на левофлоксацин 500 mg два пъти дневно е налице умерено, но предвидимо кумулиране. Стационарно състояние се постига в рамките на 3 дни.

### **Пенетрация в тъканите и телесните течности:**

#### *Пенетрация в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност (ЕПТ)*

Максималните концентрации на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност след прием на 500 mg перорално са били съответно 8,3 µg/g и 10,8 µg/ml. Те са били достигнати приблизително един час след приема.

#### *Пенетрация в белодробната тъкан*

След прием на 500 mg левофлоксацин максималните концентрации в белодробната тъкан достигат приблизително 11,3 µg/g и са били постигнати между 4-я и 6-я час след приложението. Концентрациите в белите дробове значително надвишават тези в плазмата.

#### *Пенетрация в мехурна течност*

Максималните концентрации на левофлоксацин в мехурна течност от около 4,0 и 6,7 µg/ml и са били достигнати след три дневен прием на 500 mg веднъж или два пъти дневно, 2 до 4 часа след приложението.

#### *Пенетрация в церебро-спиналната течност*

Левофлоксацин прониква слабо в церебро-спиналната течност.

#### *Пенетрация в простатната тъкан*

След перорално приложение на 500 mg веднъж дневно в продължение на три дни, средните концентрации в простатната тъкан са били 8,7 µg/g, 8,2 µg/g и 2,0 µg/g съответно след 2 часа, 6 часа и 24 часа; средното съотношение на концентрациите простата/плазма е 1.84.

#### *Концентрация в урината*

Средните концентрации в урината 8-12 часа след еднократна перорална доза на 150 mg, 300 mg или 500 mg левофлоксацин са били съответно 44 mg/l, 91 mg/l и 200 mg/l.

### **Метаболизъм**

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен до метаболитите дезметил-



левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Тези метаболити представляват < 5% от дозата, която се отделя в урината. Левофлоксацин е стереометрично 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).

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

#### **Линейност**

Левофлоксацин се подчинява на линейна фармакокинетика в дозовия интервал от 50 до 600 mg.

#### **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:

<b>Clcr [ml/min]</b>	<b>&lt; 20</b>	<b>20-40</b>	<b>50-80</b>
<b>Cl<sub>R</sub> [ml/min]</b>	13	26	57
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>	35	27	9

#### **Пациенти в старческа възраст**

Няма значителни разлики в кинетиката на левофлоксацин между млади и възрастни индивиди, с изключение на тези, свързани с разлики в креатининовия клирънс.

#### **Полови различия**

Отделният анализ при мъже и жени показва малки до незначителни полови разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин. Няма доказателства тези полови различия да имат клинично значение.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### **Остра токсичност**

Средната летална доза (LD<sub>50</sub>), получени при мишки и плъхове след интравенозно приложение на левофлоксацин е в границата 250-400 mg/kg; при кучета LD<sub>50</sub> е приблизително 200 mg/kg, като едно от двете животни, които са получили тази доза е умряло.

#### **Хронична токсичност**

Проведени са проучвания с продължителност 1 месец с интравенозно приложение при плъхове (20, 60, 180 mg/kg/дневно) и маймуни (10, 25, 63 mg/kg/дневно), проведено е и 3-месечно проучване при плъхове (10, 30, 90 mg/kg/дневно).

Установено е, че нивата "Без отчетени нежелани реакции" при плъхове са съответно 20 и 30 mg/kg/дневно при едномесечното и тримесечното проучване.

Кристали в урината са наблюдавани в двете проучвания при дози 20 mg/kg/дневно и по-високи. Високите дози (180 mg/kg/дневно за един месец или 30 mg/kg/дневно и по-високи за 3 месеца) леко намаляват консумацията на храна и телесното тегло. Хематологичните изследвания показват намален брой еритроцити и повишен брой левкоцити и ретикулоцити в края на първия месец, но не при 3-месечното проучване.

Нивата без отчетени нежелани реакции при маймуни са съответно 63 mg/kg/дневно само с малка редукция на храната и консумация на вода при тази доза.



## Репродуктивна токсичност

Левифлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивни нарушения при плъхове при перорални дози до 360 mg/kg/дневно или интравенозни дози до 100 mg/kg/дневно.

Левифлоксацин не е тератогенен при плъхове при перорални дози до 810 mg/kg/дневно или при интравенозни дози до 160 mg/kg/дневно. При зайци не е била наблюдавана тератогенност при перорални дози до 50 mg/kg/дневно или интравенозно дозиране до 25 mg/kg/дневно.

Левифлоксацин не влияе върху фертилитета и единственият му ефект върху плода е бил забавено съзряване в резултат на токсичността при майката.

## Генотоксичност

Левифлоксацин не предизвиква генни мутации в бактериални клетки или клетки от бозайници, но индуцира хромозомни аберации *in vitro* върху белодробни клетки от китайски хамстер (CHL) в концентрации от или по-високи от 100 ng/ml, при отсъствие на метаболитно активиране. Изпитванията *in-vivo* (микронуклеарни, хроматично обменни, извънреден ДНК синтез, доминантни летални изпитвания) не показват генотоксичен потенциал.

## Фототоксичен потенциал

Изследванията върху мишки след перорално и интравенозно дозиране показват, че левифлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. Левифлоксацин не показва генотоксичен потенциал по време на изпитване за фотомутагенност, по време на проучване върху фотоканцерогенността е понижил туморното развитие.

## Канцерогенност

По време на две годишно изпитване при плъхове с перорално приложение (0, 10, 30 и 100 mg/kg/дневно) не е имало данни за канцерогенен потенциал.

## Токсичност върху ставите

Подобно на други флуорохинолони, левифлоксацин е показал ефекти върху хрущялите (лющене и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези прояви са били по-изявени при млади животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид  
Натриев хидроксид за рН-корекция  
Хидрохлорна киселина за рН-корекция  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор не трябва да се смесва с хепарин или алкални разтвори (напр. натриев хидроген карбонат).

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен тези отбелязани в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност



2 години.

**Разреден разтвор:**

Разреждането не е необходимо преди приложение.

За разредения продукт химичната и физична стабилност е доказана за 3 часа при 25 °C.

**След първото отваряне:**

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага (до 3 часа).

Ако не се използва веднага (до 3 часа), отговорността за продължителността и условията на съхранение са на потребителя, освен ако разтварянето/разреждането е направено в контролирани и валидирани условия.

Не е необходима защита от светлина по време на инфузия.

**6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, защитен от светлина.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

За условията за съхранение на разредения продукт вижте точка 6.3.

**6.5 Данни за опаковката**

50 ml напълнени във флакон 100 ml:

Флакон от полиетилен с ниска плътност 100 ml, затворен със запушалка с гумен диск.

100 ml напълнени във флакон 100 ml:

Флакон от полиетилен с ниска плътност 100 ml, затворен със запушалка с гумен диск.

Опаковки: 1 и 25 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Както при всички лекарства неизползваният лекарев продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Смесване с други разтвори за инфузия:

- Glucose 50 mg/ml (5%)
- Glucose-Ringer 25 mg/ml (2,5%)
- Sodium chloride 9 mg/ml (0,9%)
- Amino acid solution

За несъвместимости вижте точка 6.2.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Фрезениус Каби България ЕООД  
Ул. "Ал. Жендов" 1  
София  
България





**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

