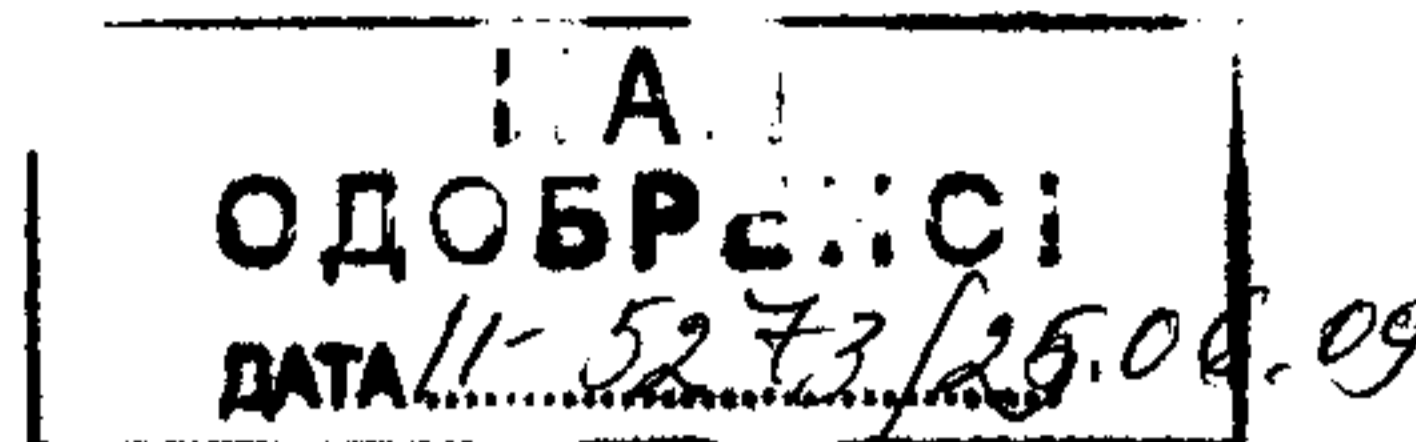


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флексид 5 mg/ml инфузионен разтвор
Flexid 5 mg/ml solution for infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 5 mg левофлоксацин като левофлоксацин хемихидрат.

Всеки флакон 50 ml Флексид 5 mg/ml инфузионен разтвор съдържа 250 mg левофлоксацин като левофлоксацин хемихидрат.

Всеки флакон 100 ml Флексид 5mg/ml инфузионен разтвор съдържа 500 mg левофлоксацин като левофлоксацин хемихидрат.

Помощни вещества:

Съдържа 7.7 mmol (177 mg) натрий на 50 ml инфузионен разтвор.

Съдържа 15.4 mmol (354 mg) натрий на 100 ml инфузионен разтвор.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен или жълт до зеленикаво-жълт разтвор (изоосмотичен, рН около 4,1-5,1).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни, при които се счита че е подходящо провеждане на интравенозна терапия, левофлоксацин инфузионен разтвор е показан за лечение на следните инфекции:

- Пневмония придобита в обществото
- Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит
- Хроничен бактериален простатит
- Инфекции на кожата и меките тъкани

Преди да бъде предписан левофлоксацин трябва да се вземат предвид националните и/или местните ръководства за правилно приложение на флуорохинолони.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левофлоксацин инфузионен разтвор се прилага посредством бавна интравенозна инфузия един или два пъти дневно. Дозата зависи от типа и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия причинител. Обикновено е възможно след няколко дни да се преминава от



първоначално интравенозно към перорално лечение (левофлоксацин 250 или 500 mg филмирани таблетки) в съответствие със състоянието на пациента. Поради биоеквивалентността на парентералните и пероралните лекарствени форми може да се прилага същата доза.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението варира в съответствие с хода на заболяването. Както при лечение с антибиотици като цяло, приложението на левофлоксацин (инфузионен разтвор или таблетки) трябва да бъде продължено за поне 48 до 72 часа след като пациентът е афебрилен или са налице доказателства за постигната бактериална ерадикация.

Начин на приложение

Левофлоксацин инфузионен разтвор е показан само за бавна интравенозна инфузия; прилага се един или два пъти дневно. Инфузионното време трябва да бъде поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg левофлоксацин инфузионен разтвор (виж точка 4.4). Според състоянието на пациента след няколко дни е възможно да се премине от първоначално интравенозно към перорално приложение в същата доза.

За несъвместимости виж точка 6.2.

За несъвместимости с други инфузионни разтвори виж точка 6.6.

Дозировка

При инфузия с левофлоксацин могат да бъдат дадени следните препоръки за дозиране:

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

Показание	Дневен режим на дозиране (в съответствие с тежестта)
Пневмония придобита в обществото	500 mg един или два пъти дневно
Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит	250 mg еднократно дневно*
Хроничен простатит	500 mg еднократно дневно
Инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg два пъти дневно

* В случаите на тежка инфекция трябва да се обсъди повишаване на дозата и трябва да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентността към левофлоксацин преди започване на терапията. Поради нарастващата *E.coli* резистентност трябва да се обмисли прилагането на доза от 500 mg/дневно.

Дозировка при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50ml/min)

Креатининов клирънс	Режим на дозиране		
	250 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/12h
	първа доза: 250 mg	първа доза: 500 mg	първа доза: 500 mg
50 - 20 ml/min	последваща: 125 mg/24 h	последваща: 250 mg/24 h	последваща: 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	последваща: 125 mg/48 h	последваща: 125 mg/24 h	последваща: 125 mg/12 h



< 10 ml/min (включително хемодиализа и CAPD) ¹	последваща: 125 mg/48 h	последваща: 125 mg/24 h	последваща: 125 mg/24 h
--	----------------------------	----------------------------	----------------------------

¹ Не е необходимо да се прилага допълнителна доза след хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Дозировка при пациенти с увредена чернодробна функция

Не е необходимо коригиране на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значима степен от черния дроб и основно се екскретира от бъбреците.

Дозировка при пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст не е необходимо коригиране на дозата, различно от налаганото от бъбречната функция – свързано с разликите в креатининовия клирънс (виж *Дозировка при пациенти с увредена бъбречна функция*).

Приложение при деца и юноши

Левофлоксацин е противопоказан при деца или юноши в периода на растеж (до 18-годишна възраст, виж точка 4.3).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към левофлоксацин или други производни на хинолоните или към някое от помощните вещества.
- Пациенти с епилепсия.
- Пациенти с анамнеза за увреждания на сухожилията, свързани с приложение на флуорохинолони.
- Деца или юноши в период на растеж (до 18-годишна възраст).
- Бременност.
- Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

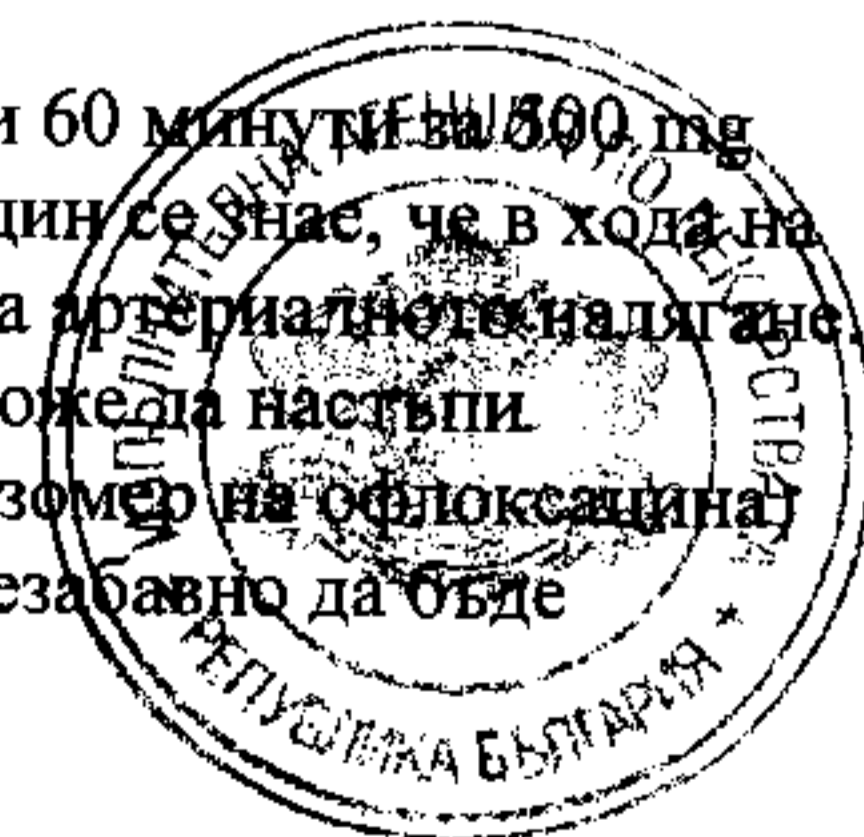
В най-тежките случаи на пневмококова пневмония левофлоксацин може да не е оптималното лечение.

Нозокомиални инфекции с причинител *P. aeruginosa* могат да се нуждаят от комбинирана терапия.

Метицилин-резистентните *S. aureus* може да притежава ко-резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Ето защо левофлоксацин не се препоръчва за лечение на доказани или подозирани MRSA инфекции докато лабораторните резултати не потвърдят чувствителността на микроорганизмите към левофлоксацин (вж. точка 5.1).

Инфузионно време

Препоръчаното инфузионно време от поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg левофлоксацин инфузионен разтвор трябва да се спазва. За офлоксацин се знае, че в хода на инфузията може да настъпи тахикардия или временно понижаване на артериалното налягане. В редки случаи в резултат на изразен спад на артериалното налягане може да настъпи циркулаторен колапс. Ако в хода на инфузията с левофлоксацин (1-изомер на офлоксацина) настъпи изразен спад на артериалното налягане, инфузията трябва незабавно да бъде преустановена.



Тендинит и руптура на сухожилие

Тендинитът, който се наблюдава в редки случаи в хода на лечение с хинолони, понякога може да доведе до руптура на сухожилие, в частност на Ахилесовото сухожилие. Рискът от тендинит и руптура на сухожилие се повишава при пациентите в напреднала възраст (над 65 години) и при пациенти употребяващи кортикостероиди. Поради това при тези пациенти е необходимо стриктно проследяване при предписване на левофлоксацин. Пациентите трябва да бъдат предупредени да се консултират с лекуващия си лекар, ако получат симптоми на тендинит. В случай че се предполага наличието на тендинит, терапията с левофлоксацин трябва да бъде незабавно преустановена и да се започне подходящо лечение (напр. имобилизация) на засегнатото сухожилие.

***Clostridium difficile* – свързано заболяване**

Диария, особено ако е тежко изразена, персистираща и/или с примеси на кръв, в хода на или след лечение с инфузия с левофлоксацин може да бъде изява на *Clostridium difficile*-свързано заболяване, най-тежката форма на което е псевдомембранозен колит. В случай че се предполага наличието на псевдомембранозен колит, инфузията с левофлоксацин трябва да бъде преустановена незабавно и пациентите без забавяне трябва да бъдат лекувани симптоматично, а където е необходимо със специфична терапия (напр. перорален ванкомицин). В тази ситуация е противопоказано приложението на лекарствени продукти, инхибиращи перисталтиката.

Пациенти предразположени към гърчове

Левофлоксацин инфузионен разтвор е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия и подобно на другите хинолони трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към гърчове, както и при пациенти с предшестващи лезии на централната нервна система, съпътстващо лечение с фенбуфен и сходни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг на мозъка, като теофилин (виж точка 4.5). В случай на конвулсии лечението с левофлоксацин трябва да бъде преустановено.

Пациенти с глюкозо-6-фосфатдехидрогеназен дефицит

Пациенти с латентен или изявен дефект на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназната активност могат да бъдат предразположени към хемолитични реакции, когато провеждат лечение с хинолонови антибактериални лекарствени продукти, поради това левофлоксацин трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти с бъбречно увреждане

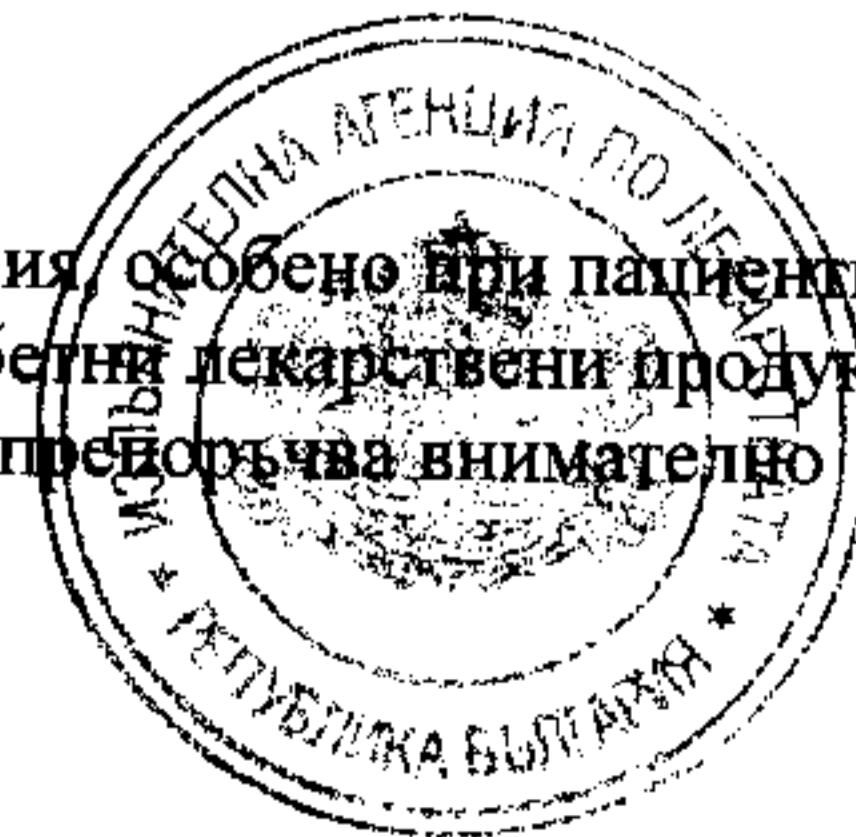
Тъй като левофлоксацин се екскретира основно чрез бъбреците, дозата на левофлоксацин трябва да се коригира при пациенти с бъбречно увреждане (виж точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин може да причини сериозни, потенциално фатални реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем, до анафилактичен шок), понякога след първоначалната доза (виж точка 4.8). Пациентите трябва незабавно да преустановят лечението и да се свържат с лекуващия си лекар или с лекар от спешно звено, които ще започнат подходящо интензивно лечение.

Хипогликемия

Както и при другите хинолони са съобщавани случаи на хипогликемия, особено при пациенти с диабет, които получават съпътстващо лечение с перорални антидиабетни лекарствени продукти (напр. глибенкламид) или с инсулин. При тези пациенти с диабет се препоръчва внимателно мониториране на стойностите на кръвната захар (виж точка 4.8).



Превенция на фотосенсибилизация

Въпреки че фотосенсибилизация настъпва много рядко в хода на лечение с левофлоксацин, на пациентите се препоръчва да не се излагат излишно на силна слънчева светлина или на изкуствено UV лъчение (напр. ултравиолетова лампа, солариум) с цел да се предотврати фотосенсибилизация.

Пациенти провеждащи лечение с антагонисти на витамин К

Поради завишаване на стойностите на показателите на коагулацията (PT/INR) и/или кръвене при пациенти лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), показателите на коагулацията трябва да бъдат проследявани, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно (виж точка 4.5).

Психотични реакции

Съобщава се за психотични реакции при пациенти, които провеждат лечение с хинолони, включително левофлоксацин.

В много редки случаи това прогресира до суицидни мисли и самонараняващо поведение – понякога само след еднократна доза левофлоксацин (виж точка 4.8). В случай че пациентът развие тези реакции лечението с левофлоксацин трябва да се преустанови и да се приложат подходящи мерки.

Препоръчва се повишено внимание, когато левофлоксацин се прилага при пациенти с психоза или при пациенти с анамнеза за психично 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 вродено удължаване на QT-интервала
- едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди).
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- пациенти в напреднала възраст
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия) (Виж точка 4.2 Пациенти в напреднала възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9).

Периферна невропатия

Сензорна или сензомоторна периферна невропатия се съобщава при пациенти, които получават флуорохинолони, включително левофлоксацин, които могат да бъдат с бързо начало.

Лечението с левофлоксацин трябва да се преустанови, ако пациентите имат симптоми на невропатия, за да се предотврати настъпването на необратимо състояние.

Опиати

При пациенти провеждащи лечение с левофлоксацин, определянето наличието на опиати в урината може да даде фалшиво-положителни резултати. Може да е необходимо ~~положителните~~ резултати за опиати да се потвърдят с по-специфичен метод.

Хепатобилиарни нарушения

При лечение с левофлоксацин са съобщавани случаи на чернодробна некроза до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност, основно при пациенти с тежки подложки на заболявания, напр. сепсис (виж точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да



преустановят лечението и да се свържат с техния лекар, ако настъпят признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, сърбеж или болка в корема.

Този лекарствен продукт съдържа 354 mg (15.4 mmol) натрий в 100 ml разтвор. Да се вземе предвид от пациентите, които спазват диета с контролиран прием на натрий.

Миастения гравис

Левофлоксацин може да влоши симптомите на миастения гравис, което да доведе до животозастрашаваща слабост на дихателните мускули. Подходящи противодействащи мерки трябва да се предприемат при всеки признак на респираторен дистрес (вж.точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Теофилин, фенбуфен или сходни нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

В клинично проучване не се установяват фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и теофилин. Изразено понижаване на мозъчния гърчов праг, обаче, може да настъпи, когато хинолони се прилагат едновременно с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства и други медикаменти, които понижават гърчовия праг.

Концентрациите на левофлоксацин са с около 13% по-високи при наличие на фенбуфен, отколкото при самостоятелно приложение.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин имат статистически значим ефект върху елиминирането на левофлоксацин. Бъбречния клирънс на левофлоксацин се понижават от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се случва тъй като и двата лекарствени продукта са способни да блокират бъбречната тубулна секреция на левофлоксацин. При изследваните в проучването дози, обаче, статистически значимите разлики в кинетиката няма вероятност да имат клинична значимост.

Необходимо е повишено внимание, когато левофлоксацин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които повлияват тубулната бъбречна екскреция като пробенецид или циметидин, особено при пациенти с бъбречно увреждане.

Циклоспорин

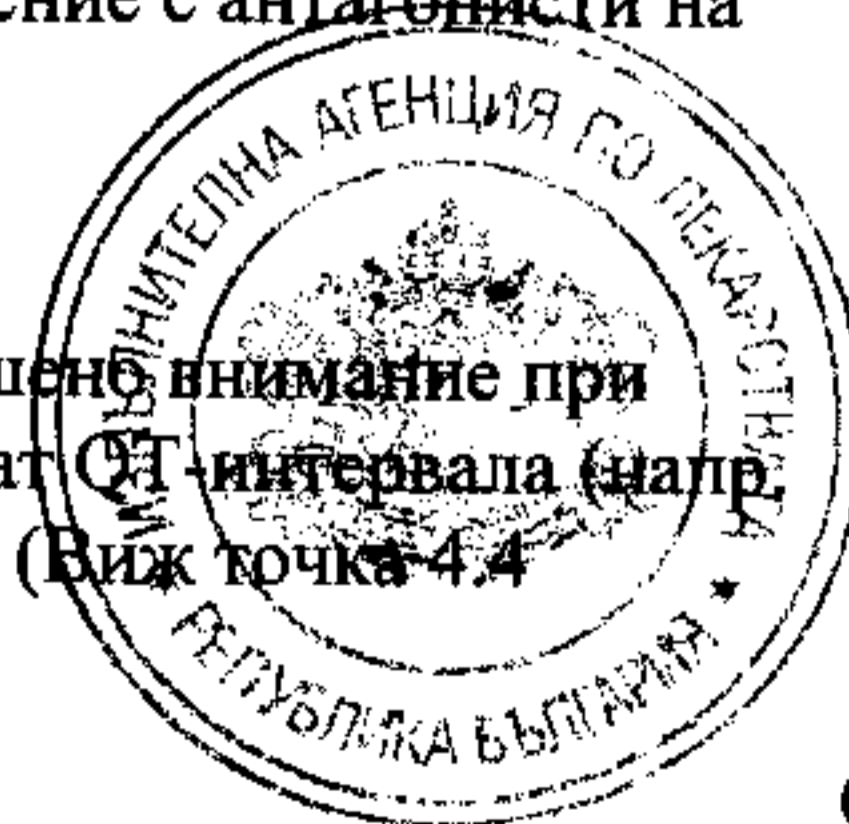
Полуживотът на циклоспорин се повишава с 33%, когато се прилага едновременно с левофлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Повишените стойности на показателите на коагулацията (PT/INR) и/или кървене, което може да е тежко изразено, се съобщават при пациенти, които получават лечение с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин). Поради това, показателите на коагулацията трябва да се проследяват при пациенти провеждащи лечение с антагонисти на витамин К.

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

Левифлоксацин, както другите хинолони, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които получават лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди) (Виж точка 4.4 удължаване на QT-интервала).



Друга значима информация

Проведени са фармакологични проучвания, които да изследват възможни фармакокинетични взаимодействия между левофлоксацин и често прилагани лекарствени продукти.

Фармакокинетиката на левофлоксацин не се повлиява до клинично значима степен при едновременно приложение на следните вещества:

- калциев карбонат
- глибенкламид
- ранитидин
- дигоксин

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Репродуктивните проучвания при животни не пораждат специфични съображения. Поради липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане на носещите хрущяли на растящия организъм, причинено от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (виж точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

При липса на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолоните на носещите хрущяли на растящия организъм, левофлоксацин не трябва да се прилага при жени, които кърмят (виж точки 4.3 и 5.3).

4.7 Ефекти върху способността на шофиране и работа с машини

Левофлоксацин оказва слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Нежелани реакции (напр. замаяност, сънливост, нарушения на зрението) могат да нарушат способността на пациента да се концентрира и реагира, и представлява рисков фактор в ситуации, в които тези способности са от особено значение (виж точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващата терминология (в съответствие с MedDRA) се прилага с цел да се класифицират нежеланите реакции:

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 (не може да бъде оценена от наличните данни).

Изследвания

Чести: повишаване на чернодробните ензими (АЛТ/АСАТ, алкална фосфатаза, ГГТ).

Нечести: повишени стойности на билирубина в кръвта, повишени стойности на креатинина в кръвта.

Не известна: удължен QT-интервал на електрокардиограмата (виж точки 4.4 и 4.9)

Сърдечни нарушения

Редки: тахикардия.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Нечести: еозинофилия, левкопения.

Редки: неутропения, тромбоцитопения.

Много редки: агранулоцитоза.



Не известна: хемолитична анемия, панцитопения.

Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие, замаяност/световъртеж, сънливост.

Редки: парестезии, тремор, обърканост, конвулсии.

Много редки: хипестезия, нарушения на вкуса и мириса.

Нарушения на окото:

Много редки: нарушения на зрението.

Нарушения на ухото и вътрешното ухо:

Нечести: световъртеж.

Много редки: нарушения на слуха.

С неизвестна честота: тинитус.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: бронхоспазъм, диспнея.

Много редки: алергичен пневмонит.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария.

Нечести: повръщане, болка в корема, диспепсия.

Редки: диария с примеси на кръв, която в много редки случаи може да е показателна за ентероколит, мембранозен, включително псевдомембранозен колит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: остра бъбречна недостатъчност (напр. в резултат на интерстициален нефрит).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: сърбеж, обрив.

Редки: уртикария.

Много редки: ангиоедем, реакции на фоточувствителност.

С неизвестна честота: тежки булозни обриви като синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и еритема ексудативум мултиформе. Кожно-лигавичните прояви понякога могат да настъпят дори след първата доза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: артралгии, миалгии, нарушения на сухожилията включително тендинит (напр. Ахилесовото сухожилие (виж точка 4.4).

Много редки: руптура на сухожилие (напр. Ахилесово сухожилие). Тази нежелана реакция може да настъпи в рамките на 48 часа след започване на лечението и може да бъде двустранна (виж точка 4.4). Мускулна слабост, която може да бъде от особена важност при пациенти с миастения гравис (виж точка 4.4).

С неизвестна честота: рабдомиолиза.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия.

Много редки: хипогликемия, особено при пациенти с диабет (виж точка 4.4).

Инфекции и паразитози

Нечести: гъбични инфекции (и размножаване на други резистентни микроорганизми).



Съдови нарушения

Чести: флебит.

Редки: хипотония.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: болка, местни реакции на инфузионното място.

Нечести: астения.

Много редки: пирексия.

С неизвестна честота: болка (включително болка в гърба, гърдния кош и крайниците).

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактикоиден шок.

С неизвестна честота: свръхчувствителност (виж точка 4.4).

Анафилактични и анафилактикоидни реакции понякога могат да настъпят дори след първата доза.

Хепатобилиарни нарушения:

Много редки: хепатит.

С неизвестна честота: жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с остра чернодробна недостатъчност, са съобщавани при лечение с левофлоксацин, основно при пациенти с тежки подлежащи заболявания (виж точка 4.4).

Психични нарушения

Нечести: безсъние, нервност.

Редки: тревожност, депресия, психотични реакции, възбуда.

Много редки: халюцинации, психотични реакции със самонараняващо поведение, включително суицидни идеации или действия (виж точка 4.4).

Други

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

- екстрапирамидни симптоми и други нарушения на мускулната координация,
- хиперсензитивен васкулит,
- порфирични пристъпи при пациенти с порфирия.

4.8 Предозиране

Съгласно изследванията за токсичност при животни или клинични проучвания, проведени със супратерапевтични дози най-важните симптоми, които трябва да се очакват след остро предозиране с левофлоксацин инфузионен разтвор са симптоми от страна на централната нервна система като обърканост, замаяност, нарушаване на съзнанието, конвулсии, удължаване на QT-интервала и стомашно-чревни симптоми под формата на гадене и лигавични ерозии.

В случай на предозиране трябва да бъде проведено симптоматично лечение. Трябва да се проведе мониториране на ЕКГ поради възможността за удължаване на QT-интервала.

Хемодиализата, включително перитонеалната диализа и CAPD не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Общи свойства



Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални агенти, флуорохинолони
АТС код: J01MA12

Левофлоксацин е синтетичен антибактериален лекарствен продукт от групата на флуорохинолоните и е S (-) енантиомер на рацемичното лекарствено вещество офлоксацин.

Механизъм на действие

Като флуорохинолов антибактериален продукт левофлоксацин действа върху комплекса ДНК-ДНК-гираза и топоизомераза IV.

Взаимовръзка ФК/ФД

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

Механизъм на резистентност

Основният механизъм на резистентност е резултат на gyr-A мутация. In vitro съществува кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие като цяло липсва кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални агенти.

Граници на чувствителност

Препоръчаните от EUCAST гранични стойности на MIC за левофлоксацин, които да разграничават чувствителни микроорганизми от микроорганизми с интермедиерна чувствителност и микроорганизми с интермедиерна чувствителност от резистентни микроорганизми, са представени в таблицата по-долу за изследване на MIC (mg/L).

EUCAST клинични гранични стойности на MIC за левофлоксацин (2006-06-20):

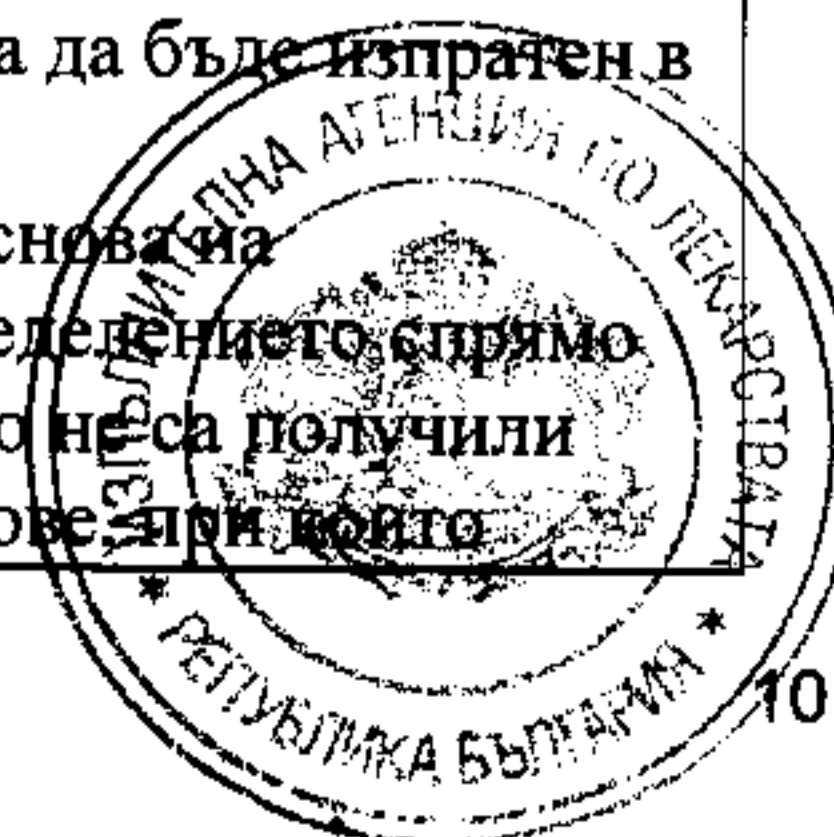
Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>		
<i>Acinetobacter spp.</i>		
<i>Staphylococcus spp.</i>		
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>		
Гранични стойности несвързани с вида ³		
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/L	> 2 mg/L
<i>H.influenzae M.catarrhalis</i> ²	≤1 mg/L	> 1 mg/L

¹ чувствителност/интермедиерност-граничната стойност е повишена от 1.0 на 2.0, за да се избегне разделянето на разпределението на MIC на дивия тип. Граничните стойности се отнасят за терапията с висока доза.

² Щамове със стойности на MIC над граничната стойност на чувствителност/интермедиерност са много редки или все още не са съобщени.

Идентификацията и изследванията за антимикробна чувствителност при всеки такъв изолат трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория.

³ Граничните стойности несвързани с вида са определени основно въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от разпределението спрямо MIC на специфични видове. Те са за приложение само при видове, които не са получили специфични за вида гранични стойности и не са за приложение при видове при които



изследването на чувствителността не се препоръчва или при които има недостатъчно данни, че видът под въпрос е добра мишена (*Enterococcus*, *Neisseria*, Gram негативни анаероби).

Антибактериален спектър

Честотата на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при определени видове и поради това е желателно да има информация на местно ниво касаеща резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет на експерт, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от медикамента при поне някои типове инфекции е под въпрос.

Видове, които обичайно са чувствителни

Аеробни Грам-позитивни бактерии:

Bacillus anthracis (1)

Staphylococcus aureus * methicillin-чувствителен

Коагулаза негативни methicillin-чувствителни

Staphylococcus spp вкл. *Staphylococcus saprophyticus*

Streptococci

Аеробни Грам-негативни бактерии

Burkholderia cepacia§

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae *

Haemophilus para-influenzae *

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae *

Legionella pneumophila *

Moraxella catarrhalis *

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Анаеробни бактерии

Clostridium perfringens

Fusobacterium

Prevotella§

Propionibacterium

Други

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae *

Chlamydophila psittaci

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae *

Ureaplasma urealyticum

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Аеробни Грам-позитивни бактерии

Enterococcus faecalis *

Staphylococcus aureus methicillin-резистентни



Аеробни Грам- негативни 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

Peptostreptococcus

Присъщо резистентни бактерии

Аеробни Грам-позитивни бактерии

Enterococcus faecium

Аеробни Грам-негативни бактерии

Burkholderia cepacia

Анаеробни бактерии

Bacteroides
Clostridium difficile

* Клиничната ефикасност е демонстрирана при чувствителни изолати при одобрените клинични показания.

§ естествена интермедиерна чувствителност

(1) Има висока степен на ко-резистентност на метицилин-резистентни *S.aureus* към флуорохинолоните.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Приблизително 30 - 40% от левофлоксацин се свързва със серумните протеини. Повтарящ се прием на 500 mg левофлоксацин еднократно дневно показва незначимо акумулиране. Налице е умерено, но предвидимо акумулиране на левофлоксацин след дози от 500 mg двукратно дневно. Равновесно състояние се достига в рамките на 3 дни.

Проникване в тъканите и телесните течности

Проникване в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност (ЕПТ)

Максималните концентрации на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност след 500 mg p.o.ca 8.3 microgram/g и 10.8 microgram/mL, ~~съответно~~ ~~Тесе~~ достигат приблизително един час след приложението.

Проникване в белодробната тъкан



Максималните концентрации на левофлоксацин в белодробната тъкан след 500 mg p.o. са приблизително 11.3 microgram/g и се достигат между 4-6 час след приложението. Концентрациите в белите дробове трайно надвишават плазмената концентрация.

Проникване в течността на мехури

Максимални концентрации на левофлоксацин от приблизително 4.0 и 6.7 microgram/mL в течността на мехурите се достигат 2-4 часа след приложение след 3-дневно лечение с 500 mg веднъж или два пъти дневно, съответно.

Проникване в цереброспиналната течност

Левофлоксацин има лоша проникваемост в цереброспиналната течност.

Проникване в тъканта на простатата

След приложение на 500 mg перорален левофлоксацин веднъж дневно за три дни, средните концентрации в тъканта на простата са 8.7 microgram/g, 8.2 microgram/g и 2 microgram/g съответно след 2 часа, 6 часа и 24 часа; средното съотношение на концентрациите простата/плазма е 1.84.

Концентрация в урината

Средната концентрация в урината 8 - 12 часа след еднократна перорална доза от 150 mg, 300 mg или 500 mg левофлоксацин са 44 mg/L, 91 mg/L и 200 mg/L, съответно.

Метаболизъм

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен, като метаболити са дезметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-oxide. Тези метаболити съставят < 5 % от дозата екскретирана с урината. Левофлоксацин е стереохимично стабилен и не се подлага на хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение левофлоксацин се елиминира сравнително бавно от плазмата ($t_{1/2}$: 6 - 8 h). Екскрецията основно е през бъбреците (> 85 % от приложената доза). Няма големи различия във фармакокинетиката на левофлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което предполага, че пероралният и интравенозният път са взаимозаменяеми.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се повлиява от увреждане на бъбречната функция. С намаляване на бъбречната функция елиминирането през бъбреците и клирънса намаляват и полуживотът на елиминиране се повишава, както е показано в таблицата по-долу:

Cl_{cr} [mL/min]	<20	20-40	50-80
Cl_R [mL/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Лица в напреднала възраст

Няма значими различия във фармакокинетиката на левофлоксацин между младите и лицата в напреднала възраст с изключение на свързаните с разликите в креатининовия клирънс.

Различие по отношение на пола



Отделни анализи при мъже и жени показват малки до гранични полови различия във фармакокинетиката на левофлоксацин. Клиничната значимост на тези различия не е установена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Стойността на средната летална доза (LD_{50}) получени при мишки и плъхове след интравенозно приложение на левофлоксацин са в диапазона 250 - 400 mg/kg; при кучета стойността на LD_{50} е приблизително 200 mg/kg, като едно от двете животни, при които се достига тази доза умира.

Токсичност при многократно прилагане

Проучвания с продължителност от един месец с интравенозно приложение са проведени при плъхове (20, 60, 180 mg/kg/дневно) и маймуни (10, 25, 63 mg/kg/дневно) и също така при плъхове е проведено проучване с продължителност три месеца (10, 30, 90 mg/kg/дневно).

Направено е заключение, че нивата без наблюдавани нежелани реакции (No Observed Adverse Effect Levels-NOEL) в проучванията с плъхове са 20 и 30 mg/kg/дневно в проучванията с продължителност от един и три месеца, съответно. Кристални отлагания в урината са наблюдавани в двете проучвания в дози от 20 mg/kg/дневно и по-високи. Високи дози (180 mg/kg/дневно за 1 месец или 30 mg/kg/дневно и по-високи за три месеца) леко намаляват консумацията на храна и наддаването на тегло. Хематологичните изследвания показват намален брой на еритроцитите и повишен брой на левкоцитите и ретикулоцитите в края на първия месец, но не и след третия месец.

Направено е заключение, че NOEL в проучването с маймуни е 63 mg/kg/дневно само със слабо намаляване на консумацията на храна и вода при тази доза.

Репродуктивна токсичност

Левофлоксацин не причинява нарушаване на фертилитета или репродуктивните възможности при плъхове при перорални дози достигащи 360 mg/kg/дневно или интравенозни дози до 100 mg/kg/дневно.

Левофлоксацин не е тератогенен при плъхове при перорални дози достигащи 810 mg/kg/дневно или при интравенозни дози достигащи 160 mg/kg/дневно. Не се наблюдава тератогенност, когато зайци приемат перорална доза достигаща 50 mg/kg/дневно или интравенозна достигаща 25 mg/kg/дневно.

Левофлоксацин не оказва влияние върху фертилитета и единственият му ефект върху фетусите е забавено съзряване, като резултат на майчината токсичност.

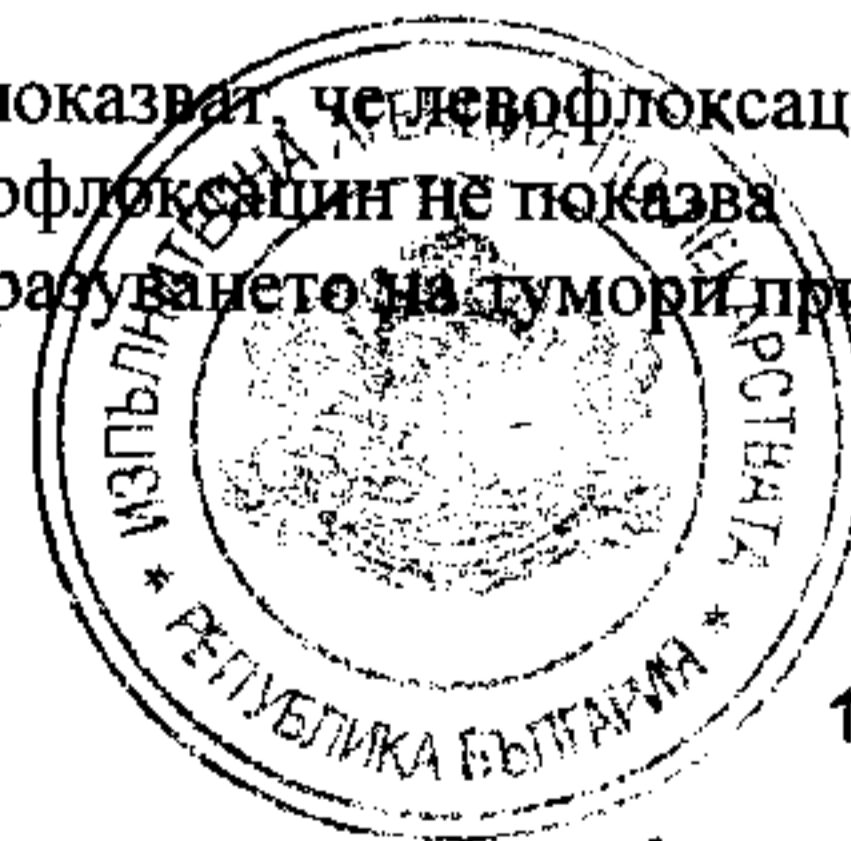
Генотоксичност

Левофлоксацин не индуцира генни мутации при бактериални клетки или клетки от бозайници, но индуцира хромозомни аберации при белодробни клетки от китайски хамстер (CHL) клетки *in vitro* при или над 100 µg/ml, при липса на метаболитно активиране. *In vivo* тестовете (микронуклеус, обмен на сестрински хроматиди, неплануван ДНК синтез, доминантни летални тестове) не показват генотоксичен потенциал.

Фототоксичност

Изпитвания при мишки след интравенозно и перорално приложение показват, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. Левофлоксацин не показва генотоксичен потенциал в анализа за фотомутагенност и намалява образуването на тумори при анализа на фотокарциногенността.

Канцерогенен потенциал



Не се наблюдава канцерогенен потенциал в двугодишно проучване при плъхове при прием заедно с храната (0, 10, 30 и 100 mg/kg/дневно).

Токсичност за ставите

Както и другите флуорохинолони левофлоксацин оказва ефект върху хрущяла (образуване на шупли и 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 (за коригиране на рН)
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на тези посочени в точка 6.6.

Не трябва да се прилагат едновременно следните активни вещества или разтвори за разтваряне/разреждане:

- Хепарини или алкални разтвори (напр. натриев карбонат) поради физическа несъвместимост.

6.3 Срок на годност

2 години

След премахване на външната опаковка (картонената кутия) срокът на годност е 3 дни (при условия на стайна осветеност).

Срок на годност след първо отваряне:

Физикохимична стабилност е доказана за 3 часа при 25 °С.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след отваряне.

В хода на инфузията не е необходимо разтвора да се предпазва от въздействието на светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте флаконите в оригиналните опаковки, за да се предпазят от светлина.

Да не се замразява.

За условията на съхранение на лекарствения продукт виж точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

50 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I), съдържащ 50 ml инфузионен разтвор, затворен с хлорбутилова гумена запушалка и алуминиева капачка с "flip off" полипропиленово уплътнение.

Опаковки: 1, 5, 10 и 20 флакона.



100 ml флакон от прозрачно стъкло (тип I), съдържащ 100 ml инфузионен разтвор, затворен с хлорбутилова гумена запушалка и алуминиева капачка с "flip off" полипропиленово уплътнение.

Опаковки: 1, 5, 10 и 20 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този продукт е само за еднократна употреба.

Левофлоксацин инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно.

Преди приложението разтворът трябва да се изследва визуално за частички и промяна в цвета. Трябва да се използва само бистър жълт до жълто-зелен разтвор.

В хода на инфузията не е необходимо предпазване от светлина.

Смесване с други инфузионни разтвори:

Левофлоксацин инфузионен разтвор е съвместим със следващите инфузионни разтвори:

Натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) инфузионен разтвор

Глюкоза 50 mg/ml (5 %) инжекция

Разтвор на Ringer, глюкоза 25 mg/ml (2.5%)

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

Виж 6.2 за несъвместимости.

Огледайте флакона преди употреба. Той трябва да се използва само, ако разтворът е бистър, жълт до зеленикаво-жълт прозрачен разтвор, свободен от частици.

Всяко количество неизползван разтвор трябва да се изхвърли незабавно след първоначалната употреба.

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

Ако левофлоксацин се прилага през една и съща инфузионна линия, която се използва и за други лекарствени продукти, важно е тази инфузионна линия да бъде прецизно промита (напр. с 0,9% натриев хлорид) между приложението на левофлоксацин и лекарствени продукти, за които е доказана несъвместимост с левофлоксацин или за които съвместимостта с левофлоксацин не е доказана.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57, 1000 Ljubljana



Словения

8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

 10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**
- 05/2009

