

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. № 20090489

Разрешение №

BG/MA/MP - 63556 / 25-09-2023

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

50 ml във флакон/сак от 100 ml:

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

50 ml от инфузионния разтвор съдържат 250 mg левифлоксацин (*levofloxacin*) като активна съставка.

100 ml във флакон/сак от 100 ml:

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

100 ml от инфузионния разтвор съдържат 500 mg левифлоксацин (*levofloxacin*) като активна съставка.

Помощни вещества с известно действие: Лекарственият продукт съдържа 3,54 mg натрий за 1 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Жълт до жълто-зеленикав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Остър пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4)
- Хроничен бактериален простатит
- Инхалационен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

За долупосочените инфекции Левифлоксацин Каби трябва да се използва само, когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.

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

Необходимо е да се вземат предвид официалните препоръки за подходяща употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левифлоксацин 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.

Лечението с Левофлоксацин Каби след първоначално приложение на продукт за интравенозно приложение може да се завърши с подходяща перорална форма, както е подходящо за отделния пациент. Въз основа на данните от проучването за биеквивалентност на парентералните и перорални форми, може да се използва същата дозировка.

Дозировка

Може да се направят следните препоръки за дозиране на Левофлоксацин Каби:

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

Показание	Дневен дозов режим (според тежестта)	Обща продължителност¹ на лечението (според тежестта)
Придобита в обществото пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 - 14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища	500 mg веднъж дневно	7 - 14 дни
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно	28 дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 - 14 дни
Инхалационен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

¹ Продължителността на лечението включва интравенозно плюс перорално лечение. Времето за преминаване от интравенозно към перорално лечение зависи от клиничната ситуация, но обикновено е 2 до 4 дни.

Специални популации

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

	Дозов режим		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Креатининов клирънс	<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 h</i>	<i>след това: 250 mg/24 h</i>	<i>след това: 250 mg/12 h</i>
19 – 10 ml/min	<i>след това: 125 mg/48 h</i>	<i>след това: 125 mg/24 h</i>	<i>след това: 125 mg/12 h</i>
< 10 ml/min (включително хемодиализа и CAPD) ¹	<i>след това: 125 mg/48 h</i>	<i>след това: 125 mg/24 h</i>	<i>след това: 125 mg/24 h</i>

¹ Не са необходими допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Увредена чернодробна функция

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

Пациенти в старческа възраст



Не се налага корекция на дозата при пациентите в старческа възраст, освен при увредена бъбречна функция (вж. точка 4.4 „Тендинит и руптура на сухожилие” и „Удължаване на QT интервала”).

Педиатрична популация

Левовфлоксацин Каби е противопоказан при деца и подрастващи юноши (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Левовфлоксацин Каби инфузионен разтвор е предназначен само за бавна интравенозна 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 Левовфлоксацин Каби инфузионен разтвор (вж. точка 4.4).

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

4.3 Противопоказания

Левовфлоксацин Каби инфузионен разтвор не трябва да се използва:

- при пациенти със свръхчувствителност към левофлоксацин или други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с епилепсия;
- при пациенти с анамнеза за увреждане на сухожилията след приложение на флуорохинолони;
- при деца или подрастващи юноши;
- по време на бременност;
- по време на кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

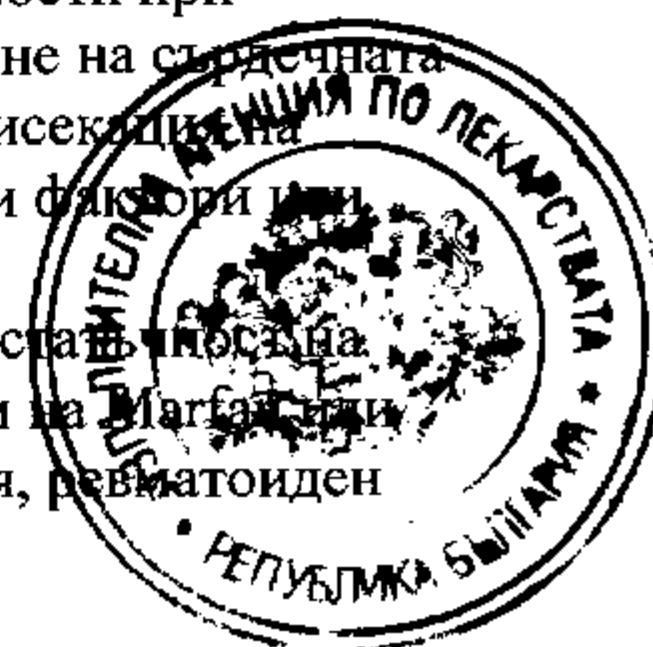
Употребата на левофлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флуорохинолони (вж. точка 4.8). Лечението на тези пациенти с левофлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. също точка 4.3).

Аневризма и дисекция на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа

Епидемиологични проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекция на аортата, особено при пациенти в старческа възраст и от регургитация на аортната и митралната клапа след прием на флуорохинолони. Има съобщения за случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени от руптура (включително фатални), и на регургитация/недостатъчност на някоя от сърдечните клапи при пациенти приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечната клапа, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата или заболяване на сърдечната клапа, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи:

- както към аневризма и дисекция на аортата, така и към регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. нарушения на съединителната тъкан, като синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, Синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит), или допълнително



- към аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения като артериит на Такаясу или гигантоклетъчен артериит, или известна артеросклероза, или синдром на Sjögren), или допълнително
 - към регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. инфекциозен ендокардит).
- Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се увеличи при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

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

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ в случай на остра диспнея, ново начало на сърцебиене или развитие на оток на корема или долните крайници.

Остър панкреатит

При пациенти, приемащи левофлоксацин, може да се наблюдава остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит. Пациентите, които имат гадене, неразположение, кореман дискомфорт, остра коремна болка или повръщане, трябва да бъдат подложени на незабавна медицинска оценка. Ако се подозира остър панкреатит, употребата на левофлоксацин трябва да се преустанови; ако се потвърди, употребата на левофлоксацин не трябва да се започва отново. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за панкреатит (вижте точка 4.8).

Рискове от резистентност

Много вероятно е метицилин-резистентните *S. aureus* да притежават едновременно резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Поради това левофлоксацин не се препоръчва за лечение на известни или подозирани MRSA инфекции, освен ако лабораторните резултати не потвърдят чувствителността на микроорганизмите към левофлоксацин (и когато често препоръчваните антибактериални средства за лечение на MRSA инфекции се считат за неподходящи).

Резистентността към флуорохинолони на *E. coli* - най-честият патоген при инфекции на пикочните пътища - варира в Европейския съюз. Предписващите лекари се съветват да вземат предвид местната честота на резистентност на *E. coli* към флуорохинолоните.

Инхалационен антракс

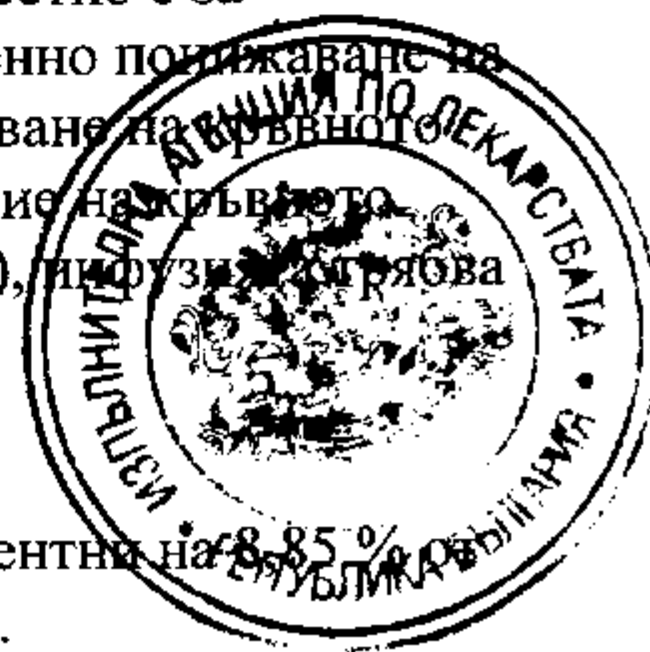
Инхалационен антракс: Употребата при хора се основава на данни *in vitro* за чувствителността на *Bacillus anthracis* и на експериментални данни при животни заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международните консенсусни документи за лечението на антракс.

Продължителност на инфузия

Препоръчаната продължителност на инфузия е най-малко 30 min за 250 mg или 60 min за 500 mg Левофлоксацин 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 левофлоксацин (*l*-изомер на офлоксацин), инфузията трябва да се спре незабавно.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 177 mg натрий на 50 ml, които са еквивалентни на 8,85% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.



Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Левофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при пациенти, получаващи дневни дози по 1 000 mg левофлоксацин, при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.

При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

*Заболяване, свързано с *Clostridium difficile**

Диарията, особено ако е тежка, персистираща и/или кървава, по време на или след лечението с Левофлоксацин Каби (включително няколко седмици след лечението), може да представлява симптом на заболяване, свързано с *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD може да варира по тежест от лека до животозастрашаваща, като най-тежката форма е псевдомембранозният ентероколит (вж. точка 4.8). Поради това е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развият сериозна диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако се подозира или потвърди CDAD, левофлоксацин трябва да се спре веднага и пациентите трябва без забавяне да започнат подходящо лечение. В тази клинична ситуация лекарствените продукти, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани.

Пациенти, предразположени към гърчове

Хинолоните може да понижат гърчовия праг и може да отключат гърчове. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за епилепсия (вж. точка 4.3) и както при другите хинолони, трябва да се използва изключително внимателно при пациенти, предразположени към гърчове, или при съпътстващо лечение с активни вещества, понижавачи мозъчния праг за гърчове, като теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци (вж. точка 4.8), лечението с левофлоксацин 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. Поради това, ако левофлоксацин трябва да се използва при такива пациенти, трябва да се следи за евентуално възникване на хемолиза.

Пациенти с бъбречно увреждане



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

Реакции на свръхчувствителност

Левофлоксацин 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 обалят на лекуващия ги лекар или на лекар от спешна помощ, които да започнат необходимите терапевтични мерки.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи токсична епидермална некролиза (TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход, се съобщават във връзка с употребата на левофлоксацин (вж. точка 4.8). При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на левофлоксацин трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS, TEN или DRESS при употребата на левофлоксацин, лечение с левофлоксацин не трябва да се започва отново при този пациент.

Дисгликемия

Както всички хинолони, има съобщения за нарушения на кръвната захар, включително поява както на хипогликемия, така и на хипергликемия, които настъпващи по-често при пациенти в напреднала възраст, обикновено при пациенти със захарен диабет на лечение с перорални хипогликемизиращи продукти (напр. глибенкламид) или инсулин. Съобщават се случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет е препоръчително внимателно мониториране на кръвната захар (вж. точка 4.8).

Лечението с Левофлоксацин Каби трябва да се прекрати незабавно, ако пациентът съобщи за нарушение на кръвната захар и трябва да се обмисли алтернативна нефлуорохинолонова антибактериална терапия.

Предпазване от фотосенсибилизация

Съобщава се за фотосенсибилизация при лечение с левофлоксацин (вж. точка 4.8). 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) по време на лечение и в продължение на 48 часа след преустановяване на лечението, 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 кръвене при пациенти, лекувани с левофлоксацин в комбинация с антагонисти на витамин К (напр. варфарин), коагулационните тестове трябва да бъдат мониторирани, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно (вж. точка 4.5).

Психотични реакции

Психотични реакции са докладвани при пациенти, получаващи хинолони, включително левофлоксацин. В много редки случаи те са прогресирали до суицидни мисли и самонараняващо поведение - понякога дори след еднократна доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие такива реакции, левофлоксацин трябва да бъде спрял незабавно при първите признаци или симптоми на тези реакции и пациентите трябва да бъдат



посъветвани да се свържат с предписващия лекар за съвет. Трябва да се обмисли алтернативна нефлуорохинолонова антибактериална терапия 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

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

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

Пациентите в старческа възраст и жените може да са по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc интервала. Поради това, трябва да се внимава, когато се прилагат флуорохинолони, включително левофлоксацин, при тези популации. (Вж. точка 4.2 „Пациенти в старческа възраст“, 4.5, 4.8 и 4.9).

Периферна невропатия

Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезия, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. Пациентите, които приемат левофлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението, ако се появят симптоми на невропатия, като болка, усещане за парене, мравучкане, изтръпване или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо заболяване. (вж. точка 4.8).

Хепатобилиарни нарушения

При пациенти с тежко основно заболяване, като напр. сепсис, на лечение с левофлоксацин са докладвани случаи на чернодробна некроза до фатална 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.

Обостряне на myasthenia gravis

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин, имат нервно-мускулна блокираща активност и може да обострят мускулна слабост при пациенти с myasthenia gravis. Сериозни нежелани реакции, включително смъртни случаи и необходимост от поддържане на дишането, са свързани с постмаркетинговата употреба на флуорохинолони при пациенти с myasthenia gravis. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с известна анамнеза за myasthenia gravis.

Зрителни нарушения

Ако се увреди зрението или се получат някакви ефекти върху очите, трябва незабавно да се направи консултация с очен специалист (вж. точки 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

Употребата на левофлоксацин, особено ако е продължителна, може да доведе до растеж на нечувствителни микроорганизми. Ако възникне суперинфекция по време на терапията, трябва да се вземат подходящи мерки.



Повлияване на лабораторни тестове

При пациенти, лекувани с левофлоксацин, определянето на опиати в урината може да даде лъжливо-положителни резултати. Може да се наложи потвърждаване на положителните резултати при скриниране за опиати чрез по-специфичен метод.

Левифлоксацин може да инхибира растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и поради това може да даде лъжливо-отрицателни резултати при бактериологична диагноза на туберкулоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху Левифлоксацин Каби

Теофилин, фенбуфен или подобни нестероидни противовъзпалителни продукти

По време на клинично изпитване не са установени фармакокинетични взаимодействия на левифлоксацин 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 левифлоксацин 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 левифлоксацин. Бъбречният клирънс на левифлоксацин е понижен от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двете лекарства могат да блокират бъбречната тубулна секреция на левифлоксацин. Все пак при изследваните дози в проучването, статистически значими кинетични различия е малко вероятно да имат клинично значение. Трябва да се обърне внимание, когато левифлоксацин се прилага едновременно с лекарства, които повлияват тубуларната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, специално при бъбречно увредени пациенти.

Друга важна информация

Клиничните фармакологични изпитвания показват, че фармакокинетиката на левифлоксацин не се повлиява в клинично значима степен, когато левифлоксацин се прилага заедно със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефект на Левифлоксацин Каби върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

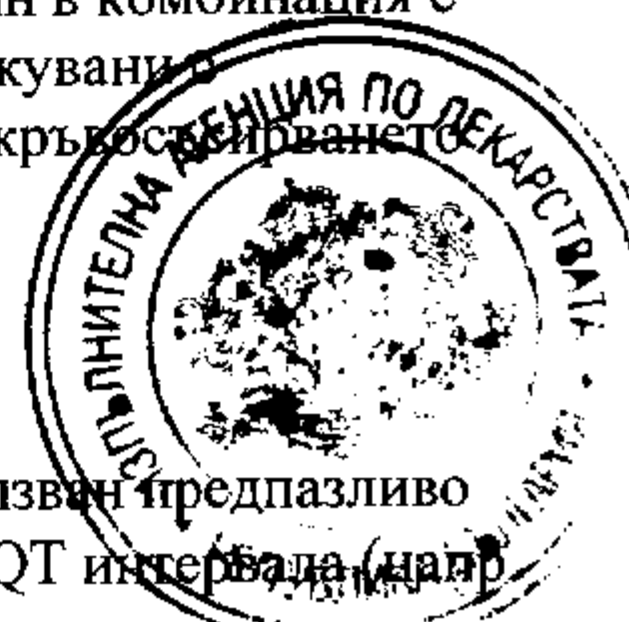
Полуживотът на циклоспорин е удължен с 33%, когато е приложен с левифлоксацин.

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 левифлоксацин 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

Левифлоксацин, 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 IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици). (вж. точка 4.4 „Удължаване на QT интервала“).

Друга важна информация

В едно изследване на фармакокинетичните взаимодействия левофлоксацин не повлиява фармакокинетиката на теофилин (субстрат за изследване на CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е инхибитор на CYP1A2.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на левофлоксацин при бременни жени. Изследванията върху животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Все пак, при липсата на данни при хора и поради експериментални данни, показващи 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

Левофлоксацин Каби е противопоказан при кърмещи жени. Няма достатъчно информация относно екскрецията на левофлоксацин в кърмата при човека; други флуорохинолони обаче се екскретират в кърмата. При липсата на данни при хора и поради експериментални данни, показващи 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).

Фертилитет

Левофлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивното поведение при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани реакции (напр. замайване/световъртеж, сънливост, зрителни нарушения) могат да нарушат способността на пациента да се концентрира и реагира и поради това може да представляват риск в ситуации, в които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и 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 и обширен пост-маркетингов опит.

Честотата в тази таблица е определена, като се използва следната класификация: 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 ($\leq 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.



Системо- органи класове	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Гъбична инфекция, включително <i>Candida</i> инфекция Резистентност на патогените		
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 ^a Анафилактоиден шок ^a (вж. точка 4.4)
Ендокринни нарушения			Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипогликемия, особено при пациенти със захарен диабет, хипогликемична кома (вж. точка 4.4)	Хипергликемия (вж. точка 4.4)
Психични нарушения*	Безсъние	Тревожност Състояние на обърканост Нервност	Психотични реакции (с напр. халюцинации, параноя) Депресия Ажитация Абнормни сънища Кошмари, Делир	Психотични реакции със самонараняващо поведение, включително суицидни мисли или опити (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система*	Главоболие Замайване	Сомнолентност Тремор Дисгеузия	Конвулсии (вж. точки 4.3 и 4.4) Парестезия Нарушение на паметта	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4) Периферна сензо- моторна невропатия (вж. точка 4.4) Паросмия, включително аносмия Дискинезия Екстрапиримидно нарушение Агнозия Синдром

Системо- органични класове	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				Доброкачествена интракраниална хипертензия
Нарушения на очите*			Зрителни нарушения като напр. размазано зрение (вж. точка 4.4)	Преходна загуба на зрение (вж. точка 4.4)
Нарушения на ухото и лабиринта*		Вертиго	Шум в ушите	Загуба на слуха Увреден слух
Сърдечни нарушения**			Тахикардия, Сърцебиене	Камерна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест Камерна аритмия и torsades de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за QT удължаване), удължаване на QT интервала в ЕКГ (вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**	<u>Отнася се само за i.v. форма:</u> Флебит		Хипотония	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм Алергичен пневмонит
Стомашно- чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене	Коремна болка, Диспепсия, Метеоризъм, Запек		Хеморагична диария, която в много редки случаи може да е показателна за ентерококия по лекарствен включително псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4). Панкреатит (вж.те точка 4.4)

Системо- органи класове	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Хепатобилиарни нарушения	Повишени стойности на чернодробни ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишен билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с остра чернодробна недостатъчност, главно при пациенти с тежки основни заболявания (вж. точка 4.4) Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^b		Обрив, Сърбеж Уртикария Хиперхидроза	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Фиксирана лекарствена ерупция	Токсична епидермална некролиза, Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе Реакция на фоточувствителност (вж. точка 4.4) Левкоцитокластичен васкулит Стоматит
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия, Миалгия	Сухожилни увреждания (вж. точки 4.3 и 4.4) включително тендинит (напр. на Ахилесовото сухожилие) Мускулна слабост, която може да бъде 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 Руптура на мускул Артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен серумен креатинин	Остра бъбречна недостатъчност (напр. поради интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	<u>Отнася се само за i.v. форма:</u> Реакция на мястото на инфузията (болка, зачервяване)	Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гърдите и крайниците)

^a Анафилактични и анафилктоидни реакции понякога може да се появят дори след първата доза.

^b Кожно-лигавичните реакции понякога може да възникнат дори след първата доза.



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

** Има съобщения за случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени от разкъсване (включително фатални), и на регургитация/недостатъчност на някоя от сърдечните клапи при пациенти приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.4).

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

- пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8,
1303, гр. София, България
тел.: +359 2 8903 417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Според изпитванията за токсичност при животни или клиничко-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.

При постмаркетинговото приложение са наблюдавани ефекти от страна на ЦНС, включително състояние на объркване, конвулсии, халюцинации и тремор.

В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматична терапия. Поради възможността от удължаване на QT-интервала, трябва се провежда ЕКГ-мониторинг. 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

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибиотици, флуорохинолони, АТС код: J01MA12
Левофлоксацин е синтетичен антибактериален агент от класа на флуорохинолоните и е S(-) енантиомер на рацемичното активно вещество офлоксацин.

Механизъм на действие

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



ФК/ФД отношение

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

Механизъм на резистентност

Резистентността към левофлоксацин се придобива посредством стъпаловиден процес чрез мутации на таргетни места в топоизомеразите тип II, ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност, като напр. пермеационни бариери (чести при *Pseudomonas aeruginosa*) и еферентни механизми може също да повлияят чувствителността към левофлоксацин.

Наблюдавана е кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие, като цяло няма кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални средства.

Гранични стойности

Препоръките на EUCAST за гранични стойности на 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 на MIC за левофлоксацин (версия 10.0, 2020-01-01):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriales</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.		
<i>S. aureus</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Коагулаза-негативни <i>staphylococci</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>H. pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>A. sanguinicola</i> и <i>urinae</i> ¹ (само неусложнени инфекции на пикочните пътища)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>K. kingae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Гранични стойности видово неспецифични	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
1. Чувствителността може да се заключи от чувствителността към ципрофлоксацин.		

Преобладаването на резистентност 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

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus метицилин-чувствителни

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, група C и 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, за които придобитата резистентност може да бъде проблем

Аеробни Грам-положителни бактерии

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus метицилин-резистентни[#]

Staphylococcus spp. коагулаза-отрицателни

Аеробни Грам-отрицателни бактерии

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter

agglomerans

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Анаеробни бактерии

Bacteroides fragilis

Щамове с вътрешно-присъща резистентност

Аеробни Грам-положителни бактерии

Enterococcus faecium

[#] Голяма е вероятността метицилин-резистентните *S. aureus* да притежават едновременно резистентност към флуорохинолоните, включително левофлоксацин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Храната има незначително влияние върху абсорбцията на левофлоксацин.

Равновесно състояние се достига до 48 часа при схема на дозиране 500 mg веднъж или два пъти дневно.

Разпределение

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

Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 l след еднократно и многократно приложение на дози от 500 mg, което показва широко разпределение в телесните тъкани.

Пенетрация в тъканите и телесните течности:

Доказано е, че левофлоксацин преминава в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, в белодробната тъкан, кожата (течността в мехурите), в



простатната тъкан и урината. Левофлоксацин обаче прониква слабо в церебро-спиналната течност.

Биотрансформация

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).

Средният видим общ телесен клирънс на левофлоксацин след еднократна доза от 500 mg е $175 \pm 29,2$ ml/min.

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

Линейност

Левофлоксацин се подчинява на линейна фармакокинетика в диапазона 50 до 1 000 mg.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на левофлоксацин се влияе от бъбречно увреждане. С понижаване на бъбречната функция, бъбречната елиминация и клирънс се понижават, а елиминационните полуживоти се удължават, както е показано в таблицата по-долу:

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност след еднократна перорална доза от 500 mg

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20-49	50-80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Пациенти в старческа възраст

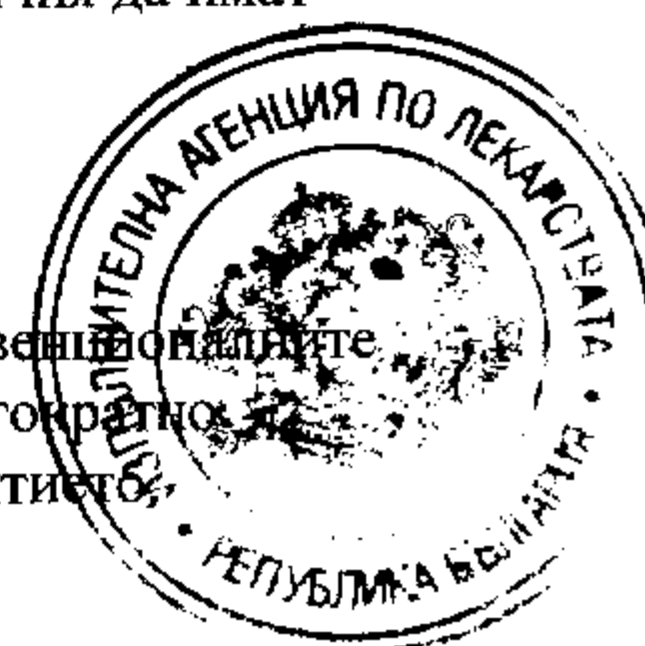
Няма значителни разлики в кинетиката на левофлоксацин между млади и възрастни индивиди, с изключение на тези, свързани с разлики в креатининовия клирънс.

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

Неклиничните данни не показват специален риск за хората въз основа на конвенционалните изследвания на токсичност при еднократно приложение, токсичност при многократно приложение, канцерогенен потенциал и токсичност на репродукцията и развитието.



Левовфлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивното поведение при плъхове и единственият му ефект върху плода е бил забавено съзряване в резултат на токсичността при майката.

Левовфлоксацин не предизвиква генни мутации в бактериални клетки или клетки от бозайници, но индуцира хромозомни аберации *in vitro* в белодробни клетки от китайски хамстер. Тези ефекти може да се отдадат на инхибиране на топоизомеразата II. Изпитванията *in vivo* (микроядрен тест, сестрински хроматиден обмен, извънпланова ДНК синтеза, тест за доминантни летални мутации) не показват генотоксичен потенциал.

Изследванията върху мишки показват, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. Левовфлоксацин не показва генотоксичен потенциал при тест за фотомутагенност, а при проучване върху фотоканцерогенността е понижил туморното развитие.

Подобно на другите флуорохинолони, левофлоксацин е показал ефекти върху хрущялите (образуване на мехури и кухини) при плъхове и кучета. Тези прояви са по-подчертани при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за рН-корекция)
Хлороводородна киселина (за рН-корекция)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Левовфлоксацин Каби инфузионен разтвор не трябва да се смесва с хепарин или алкални разтвори (напр. натриев хидрогенкарбонат).

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

6.3 Срок на годност

Инфузионен разтвор в търговска опаковка:

Флакони от 50 ml и 100 ml: 3 години
freeflex® сакове 50 ml: 18 месеца
freeflex® сакове 100 ml: 2 години

Разреден разтвор:

Не е необходимо разреждане преди приложение.

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

След първо 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 при контролирани и валидирани условия.

Не е необходима защита от светлина по време на инфузия.

6.4 Специални условия за съхранение



Флакони:

Да се съхранява във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява.

freeflex® сакове:

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява.

За условията на съхранение на разрежения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

50 ml напълнени във флакон от 100 ml: флакон (bottlepack) от полиетилен с ниска плътност от 100 ml, затворен със запушалка с гумен диск.

Опаковки: 1, 10, 20 и 25 флакона.

50 ml напълнени в сак от 100 ml: полиолефинов сак Freeflex bag system от 100 ml

Опаковки: 10 и 20 сака.

100 ml напълнени във флакон от 100 ml: флакон (bottlepack) от полиетилен с ниска плътност от 100 ml, затворен със запушалка с гумен диск.

Опаковки: 1, 10, 20 и 25 флакона

100 ml напълнени в сак от 100 ml: полиолефинов сак Freeflex bag system от 100 ml

Опаковки: 10 и 20 сака.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Смесване с други разтвори за инфузия:

Левифлоксацин Каби инфузионен разтвор е съвместим със следните инфузионни разтвори:

- Глюкоза 50 mg/ml (5%)
- Глюкоза-Рингер 25 mg/ml (2,5%)
- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Разтвор на аминокиселини

За несъвместимости вижте точка 6.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет.6, ап. 37
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20090489

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

Дата на първо разрешаване: 04 ноември 2009 г.
Дата на последно подновяване: 24 август 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

