

П
ОДОБР - 0102/2009
ДАТА // - 6351/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ру-20090558/12.2009

Левифлоксацин Майлен 250 mg/50 ml инфузионен разтвор
Левифлоксацин Майлен 500 mg/100 ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml инфузионен разтвор съдържа 5,12 mg левифлоксацин хемихидрат, съответващо на 5 mg левифлоксацин.

Всеки сак с 50 ml инфузионен разтвор съдържа 250 mg (5 mg/ml) левифлоксацин (като хемихидрат).
Всеки сак с 100 ml инфузионен разтвор съдържа 500 mg (5 mg/ml) левифлоксацин (като хемихидрат).

Всеки сак от 50 ml инфузионен разтвор съдържа 7,7 mmol (177 mg) натрий.
Всеки сак от 100 ml инфузионен разтвор съдържа 15,4 mmol (354 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър жълто-зелен на цвят разтвор, без видими частици, с рН- стойност 4,3-5,3 и осмоларитет 280-320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни, когато се прецени че е подходящо да се приложи интравенозно лечение, левифлоксацин инфузионен разтвор е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни на левифлоксацин микроорганизми:

- Пневмония придобита в обществото (когато е преценено, че не е подходящо приложението на антибактериални продукти, препоръчани най-често за начално лечение на този вид инфекция),
- Усложнени инфекции на отделителната система, включително пиелонефрит,
- Хроничен бактериален простатит,
- Инфекции на кожата и на меките тъкани (вижте раздел 4.4).

Предписването на Левифлоксацин Майлен трябва да се съобрази с официалните ръководства за правилното използване на антибактериални продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левифлоксацин разтвор се прилага чрез бавна интравенозна инфузия веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и от чувствителността на подозирания патоген-причинител. Обикновено след няколко дни е възможна промяна на първоначалното венозно лечение към перорално в зависимост от състоянието на пациента. Базирайки се на данните от биоеквивалентността на парентералната и перорална форми може да се използва същата дозировка.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението варира според клиничния отговор на заболяването. Както при всяка антибиотична терапия, прилагането на левифлоксацин инфузионен разтвор трябва да продължи най-малко 48 до 72 часа след като пациентът стане афебрилен или се получат доказателства за ликвидиране на бактериалната инфекция.

Начин на приложение



Левифлоксацин инфузионен разтвор е показан само за бавна интравенозна инфузия. Той се прилага веднъж или два пъти дневно. Продължителността на инфузията трябва да бъде поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Левифлоксацин инфузионен разтвор (вижте раздел 4.4). Възможно е, в зависимост от състоянието на пациента, след няколко дни да се премине от първоначалното интравенозно приложение към същата доза перорална терапия.

За несъвместимостите, вижте раздел 6.2, а за съвместимост с други инфузионни разтвори, вижте раздел 6.6.

Дозировка

При Левифлоксацин инфузионен разтвор могат да се дадат следните препоръки за дозиране:

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

Показание	Дозировка (в зависимост от тежестта)
Придобита в обществото пневмония	500 mg веднъж или два пъти дневно
Усложнени инфекции на отделителната система, включително пиелонефрит	250 mg ¹ веднъж дневно
Хроничен бактериален простатит	500 mg веднъж дневно
Инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg два пъти дневно

¹ В случай на тежка инфекция трябва да се обмисли увеличаване на дозата.

Дозировка при пациенти с нарушена функция на бъбреците (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min)

	Режим на дозиране		
	250 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа	500 mg на 12 часа
Креатининов клирънс	Първа доза: 250 mg	Първа доза: 500 mg	Първа доза: 500 mg
50-20 ml/min	След което: 125 mg/24 часа	След което: 250 mg/24 часа	След което: 250 mg/12 часа
19-10 ml/min	След което: 125 mg/48 часа	След което: 125 mg/24 часа	След което: 125 mg/12 часа
<10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) ¹	След което: 125 mg/48 часа	След което: 125 mg/24 часа	След което: 125 mg/24 часа

¹ Не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (НАПД).

Дозировка при пациенти с нарушена функция на черния дроб

При тези пациенти не се налага корекция на дозата, тъй като левифлоксацин не се метаболизира в значителна степен от черния дроб, а се екскретира основно чрез бъбреците,

Дозировка при пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст не се налага корекция на дозата, освен ако не съществуват данни за нарушена функция на бъбреците (вижте в точка 4.4 “Удължаване на QT интервала”).

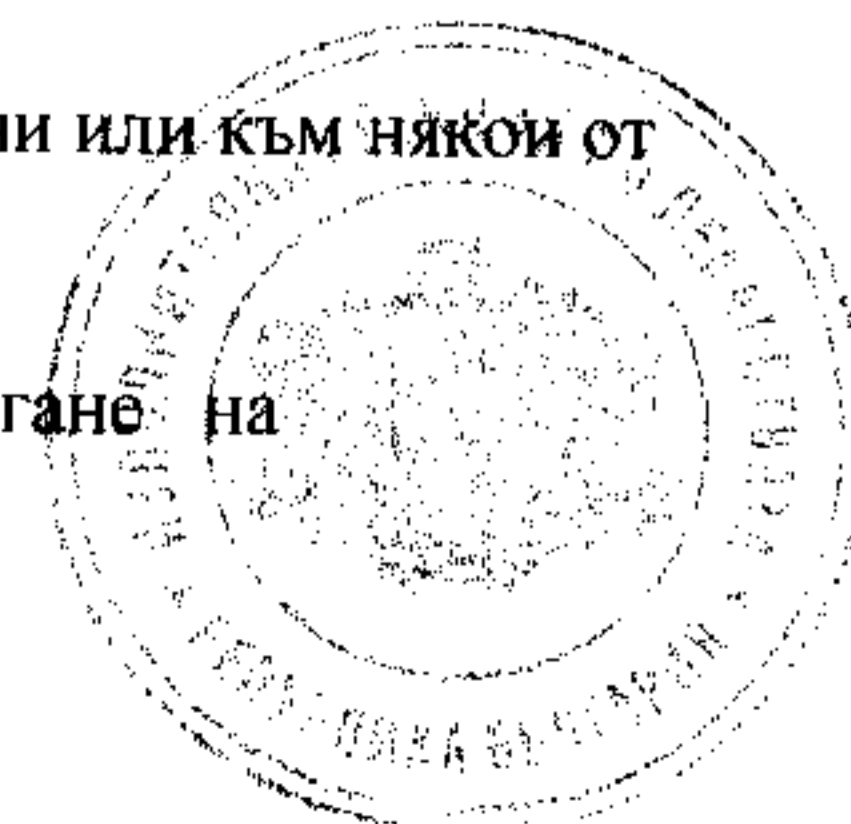
Дозировка при деца

Левифлоксацин инфузионен разтвор е противопоказан при деца и юноши (на възраст под 18 години) (вижте раздел 4.3).

4.3 Противопоказания

Левифлоксацин инфузионен разтвор не трябва да се използва:

- при пациенти със свръхчувствителност към левифлоксацин или други хинолони или към някои от помощните вещества,
- при пациенти с епилепсия,
- при пациенти с анамнеза за увреждания на сухожилията след прилагане на



- флуорохинолони,
- при деца или и юноши (на възраст под 18 години),
- по време на бременност,
- по време на кърмене.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При най-тежките случаи на пневмококова пневмония, Левофлаксацин може да не е оптималната терапия. Вътреболничните инфекции причинени от *P. aeruginosa* могат да наложат комбинирана терапия.

Продължителност на инфузията

Необходимо е да се съблюдава препоръчителното време на инфузията от поне 30 минути за 250 mg или 60 минути за 500 mg Левофлаксацин инфузионен разтвор. За офлоксацин е известно, че по време на инфузия може да се развие тахикардия и преходно понижаване на кръвното налягане. В редки случаи, сериозното понижаване на кръвното налягане, може да доведе до циркулаторен колапс. При възникване на очевиден спад в кръвното налягане по време на инфузия с левофлоксацин, (l-изомер на офлоксацин) инфузията трябва да се спре незабавно.

Поява на тендинит или руптура на сухожилие

В редки случаи при лечение може да възникне тендинит. В някои случаи е възможно да доведе до руптура по-специално на Ахилесовото сухожилие. Пациентите в напреднала възраст са по-склонни към развитие на тендинит, както и пациентите лекувани с кортикостероиди. Ако при тези пациенти се налага прилагане на левофлоксацин те трябва да бъдат внимателно наблюдавани. При поява на симптоми на тендинит, пациентите трябва да се консултират с лекар. Ако се подозира тендинит, лечението с Левофлаксацин инфузионен разтвор трябва незабавно да се спре, а за засегнатото сухожилие трябва да се започне подходящо лечение (напр. имобилизация).

Заболявания свързани с *Clostridium difficile*

Тежка и продължителна и/или кървава диария, по време на, или след лечение с Левофлаксацин инфузионен разтвор, може да представлява симптом на заболяване свързано с *Clostridium difficile*, най-тежката форма на което е псевдомембранозният колит. Ако се подозира псевдомембранозен колит, лечението с Левофлаксацин инфузионен разтвор трябва да бъде спряно веднага. Пациентът трябва да получи поддържаща терапия, а при необходимост и незабавно специфично лечение (напр. перорално ванкомицин). В тази случаи, антиперисталтичните лекарствени продукти са противопоказани.

Пациенти с предразположение към гърчове

Левофлаксацин инфузионен разтвор е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия и както и при приложение на другите хинолони, трябва да се прилага изключително предпазливо при пациенти със склонност към гърчове, като например пациенти с предходни лезии на централната нервна система, или такива със съпътстващо лечение с фенбуфен и сходните нестероидни противовъзпалителни лекарства или с продукти понижаващи гърчовия праг на главния мозък, какъвто е теофилин (вижте Раздел 4.5). При проява на конвулсивни гърчове лечението с левофлоксацин инфузионен разтвор трябва да се прекрати.

Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

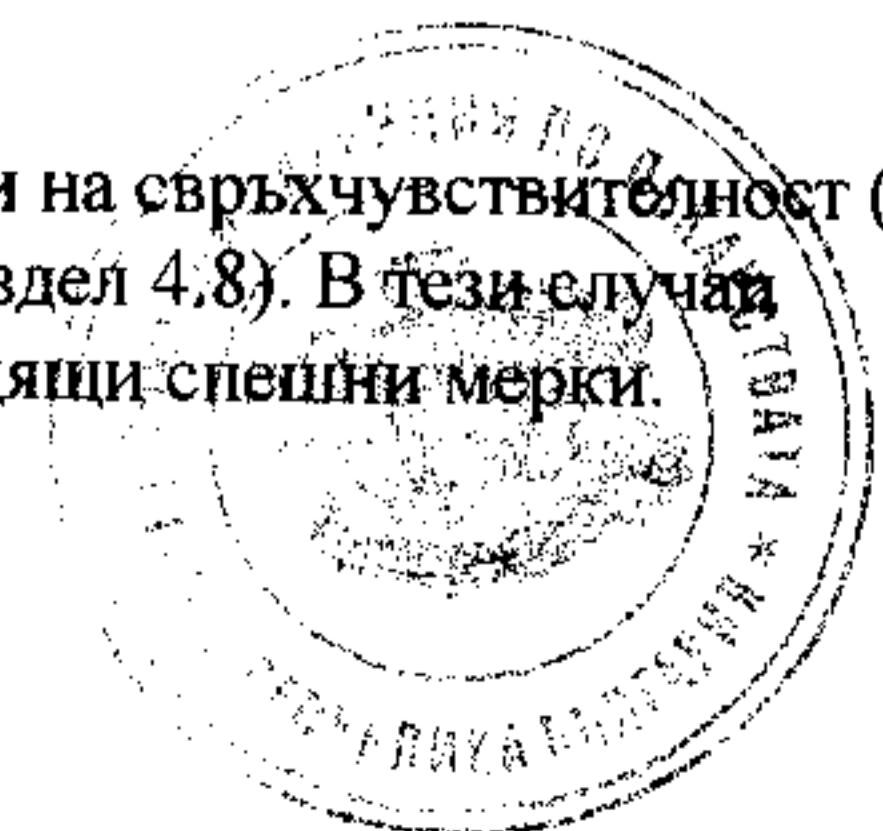
Пациентите с латентен или изявен дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата могат да проявят склонност към хемолитични реакции по време на лечение с хинолони, ето защо левофлоксацин трябва да се прилага внимателно.

Пациенти с увреждане на бъбреците

Тъй като левофлоксацин се екскретира главно чрез бъбреците, при пациенти с нарушена функция на бъбреците, дозата на Левофлаксацин трябва да се коригира (вижте раздел 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Левофлаксацин може да причини тежки, с възможен фатален изход реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем до анафилактичен шок) обикновено след първата доза (вижте раздел 4.8). В тези случаи лечението трябва да се прекрати незабавно и трябва да предприемат подходящи спешни мерки.



Хипогликемия

Както при лечение с всички хинолони има съобщения на случаи на хипогликемия, най-често при пациенти диабетици при едновременно лечение с перорални хипогликемизиращи продукти (напр. глибенкламид) или с инсулин. При тези пациенти се налага внимателно проследяване на стойностите на глюкозата в кръвта (Вижте раздел 4.8).

Предпазване от фотосенсибилизация

Въпреки че при лечение с левофлоксацин фотосенсибилизация се проявява много рядко, препоръчително е за предотвратяването и, пациентите да не се излагат без нужда на пряка слънчева светлина или на изкуствено ултравиолетово лъчение (напр. кварцова лампа, солариум).

Пациенти лекувани с антагонисти на витамин К

Поради възможното удължаване на протромбиновото време (коагулационните тестове-PT/INR) и /или поява на кървене, при пациентите, лекувани с Левофлоксацин в комбинация с антагонист на витамин К (напр. варфарин) е необходимо проследяване на този показател (вижте 4.5).

Психотични реакции

Съобщава се за психотични реакции при пациенти, приемащи хинолони, включително и левофлоксацин. В изключително редки случаи те са прогресирали до суицидни мисли и автоагресивно поведение, понякога дори след единична доза на левофлоксацин (вижте раздел 4.8). В случай че пациентът развие тези реакции, прилагането на левофлоксацин трябва да бъде преустановено и да се предприемат съответни мерки. Препоръчва се внимание, ако левофлоксацин ще се използва при психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психично заболяване.

Удължаване на QT интервала

Препоръчва се внимание при приложение на флуорохинолони, включително на Левофлоксацин при пациенти с анамнеза за рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

- вроден синдром на удължен QT интервал
- съпътстващо лечение с лекарства, 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)

(Вижте раздел 4.2 Пациенти в напреднала възраст, раздел 4.5, раздел 4.8 и раздел 4.9).

Периферна невропатия

Има съобщени случаи на сензорна или сензорно-моторна периферна невропатия при пациенти лекувани с флуорохинолони, включително и левофлоксацин, която може да бъде бърза и внезапна. При пациенти, при които се наблюдават симптоми на невропатия, лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати, за да се предотврати влошаване на състоянието.

Опиати

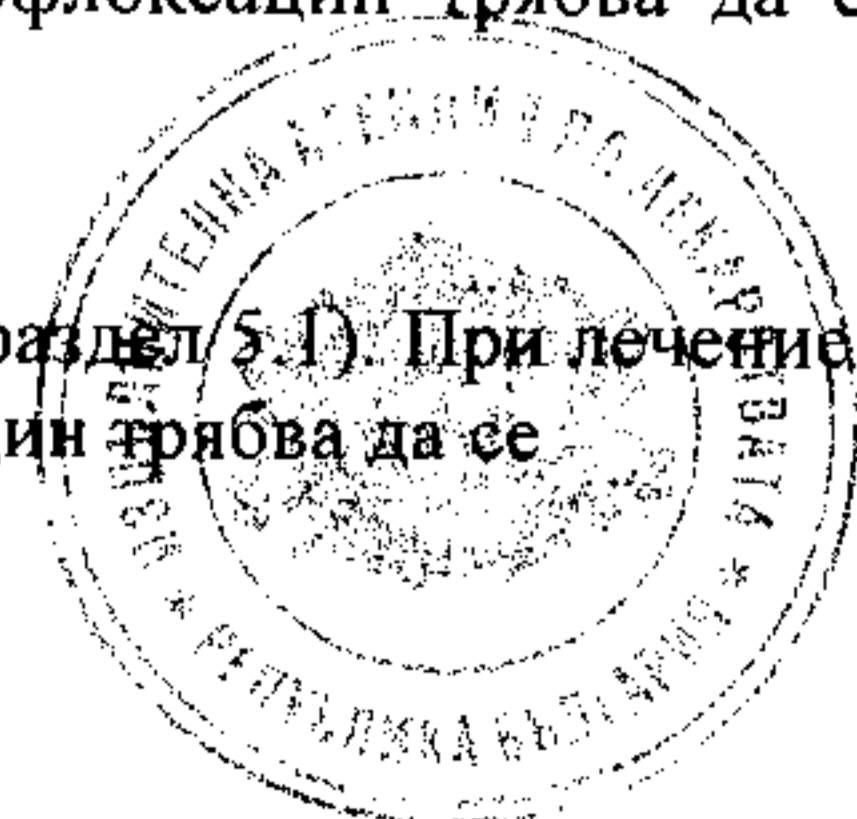
Определянето на опиати в урината при пациенти лекувани с левофлоксацин може да покаже фалшиво положителни резултати. Резултатите трябва да бъдат потвърдени чрез използването на по-специфични методи.

Хепатобилиарни нарушения

Има съобщени случаи на чернодробна некроза до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност при прилагане на левофлоксацин, главно при пациенти с тежки заболявания напр. сепсис (вижте раздел 4.8). При проява на симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, сърбеж или болезнен корем, лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати и да се потърси консултация със специалист.

Метицилин резистентни Staphylococcus aureus (MRSA)

Левофлоксацин не е ефективен при инфекции причинени от MRSA (вижте раздел 5.1). При лечение на инфекции, за които се подозира, че са причинени от MRSA, левофлоксацин трябва да се комбинира с подходящ за това продукт.



Левифлоксацин инфузионен разтвор съдържа 3,54 mg/ml (154 mmol/l) натрий, което трябва да се отчита при лечение на пациенти, изискващи ограничаване на солевия прием.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изследвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни пациенти.

Ефекти на други лекарствени продукти върху левифлоксацин

Теофилин, фенбуфен и други подобни нестероидни противовъзпалителни медикаменти

По време на клинични проучвания не бяха установени фармакокинетични взаимодействия на левифлоксацин с теофилин. Възможно е обаче, да се получи значимо снижаване на гърчовия праг на главния мозък при едновременно прилагане на хинолони с теофилин, нестероидни противовъзпалителни лекарства, или други продукти понижаващи гърчовия праг.

Концентрациите на левифлоксацин бяха с около 13% по-високи в присъствие на фенбуфен сравнение със самостоятелното му прилагане.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин притежават статистически значим ефект върху елиминирането на левифлоксацин. Бъбречният клирънс на левифлоксацин беше понижен от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двата продукта са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левифлоксацин. Обаче при дозите, използвани по време на проучването, се оказва малко вероятно да се получат клинично значими статистически разлики в кинетиката.

Необходимо е внимание при едновременно прилагане на левифлоксацин с медикаменти повлияващи тубулната бъбречна секреция, като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с нарушена функция на бъбреците.

Друга важна информация

Проведените клинични фармакологични изследвания не установиха фармакокинетични взаимодействия в клинично значима степен между левифлоксацин и някои от най-често използваните медикаменти при едновременно прилагане като калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Ефекти на левифлоксацин върху други лекарствени продукти

Циклоспорин

Времето на полуживот на циклоспорин се увеличава с 33% при едновременно прилагане с левифлоксацин.

Антагонисти на витамин К

Съобщава се за увеличение в стойностите на показателите на кръвосъсирване (PT/INR) и/ или поява на кръвене, което може да бъде значително при пациенти, лекувани с левифлоксацин в комбинация с антагонисти на вит. К (напр. варфарин). Поради това е необходимо проследяване на показателите на кръвосъсирване при тези пациенти (вижте раздел 4.4).

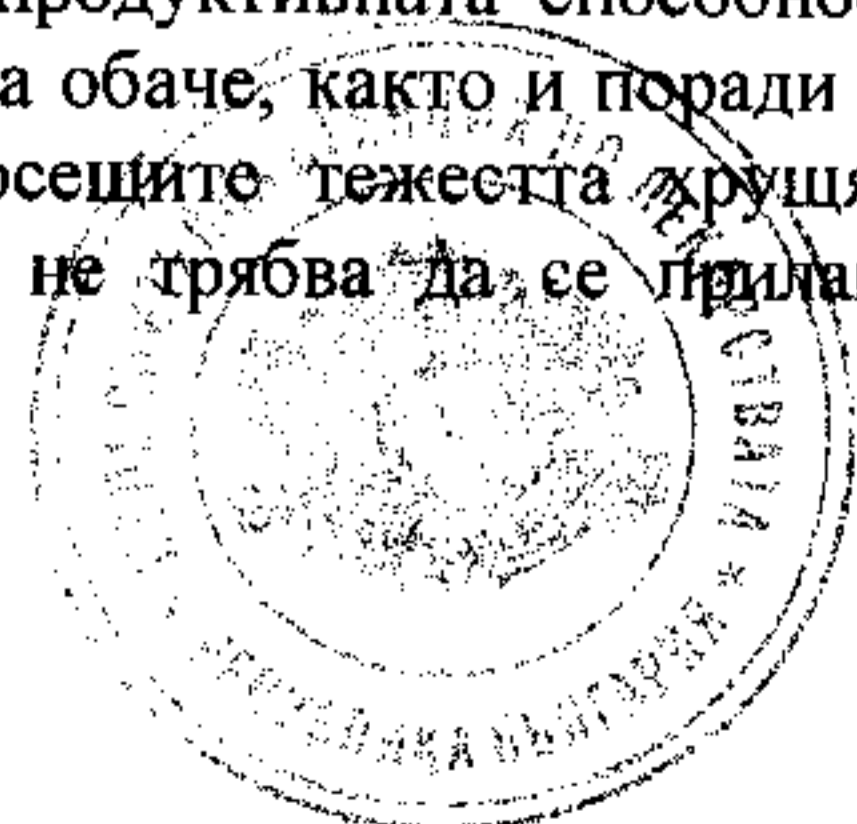
Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала

Левифлоксацин подобно на другите флуорохинолони, трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти, които приемат лекарства, удължаващи QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди) (вижте точка 4.4 удължаване на QT интервала).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Експериментални изследвания за влияние на левифлоксацин върху репродуктивната способност при животни не дават повод за безпокойство. Поради липса на данни за хора обаче, както и поради факта, че проучванията върху животни показваха риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от страна на флуорохинолоните, левифлоксацин не трябва да се прилага при бременни (вижте раздели 3.3 и 5.3).



Кърмене

Поради липса на данни за хора, както и поради факта, че проучванията върху животни показаха риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от страна на флуорохинолоните, инфузионният разтвор левофлоксацин не трябва да се прилага при кърмачки (вижте раздели 3.3 и 5.3).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Левофлоксацин повлиява слабо или до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани реакции (напр. замайване/вертиго, сънливост, зрителни смущения) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и реагират, поради което е възможно да възникнат опасни ситуации, при които тези способности са от особена важност (напр. при шофиране или работа с машини).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични проучвания при повече от 5000 пациенти, както и обширен постмаркетингов опит.

Използване е следната класификация (по MedDRA) за честотата на нежеланите лекарствени реакции: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). Във всяка от класификациите нежеланите лекарствени реакции са представени в намаляващ сериозността им ред.

Инфекции и инфестации

Нечести: Гъбични инфекции (и суперинфекции от резистентни микроорганизми)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Левкопения, еозинофилия

Редки: Тромбоцитопения, неутропения

Много редки: Агранулоцитоза

Неизвестна честота: Панцитопения, хемолитична анемия

Имунна система

Много редки: Анафилактичен шок (вижте раздел 4.4)

Анафилактични и анафилктоидни реакции понякога могат да възникнат дори само след първата доза.

Неизвестна честота: Свръхчувствителност (вижте раздел 4.4)

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия

Много редки: Хипогликемия, в частност при диабетици (вижте раздел 4.4)

Психични нарушения

Нечести: Инсомния, нервност

Редки: Психотични реакции, депресия, обърканост, тревожност, възбуда

Много редки: Психотични реакции с автоагресивно поведение включително суицидни мисли и действия (вижте раздел 4.4), халюцинации

Нарушения от страна на ЦНС :

Нечести: Замайване, главоболие, сънливост

Редки: Конвулсии, тремор, парестези

Много редки: Сензорна или сензомоторна периферна невропатия, зрителни и слухови смущения, нарушения на вкуса и обонянието

Нарушения на очите

Много редки: Зрителни смущения



Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго

Много редки: увреждане на слуха

Неизвестна честота: Шум в ушите

Сърдечни нарушения

Редки: Тахикардия

Неизвестна честота: Електрокардиографско установено удължаване на QT интервала (вижте раздел 4.4)

Съдови нарушения:

Чести: Флебит

Редки: Хипотензия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Бронхоспазъм, диспнея

Много редки: Алергичен пневмонит

Стомашно чревни нарушения

Чести: Диария, гадене

Нечести: Повръщане, болки в корема, диспепсия, газове, запек

Редки: Кървава диария, която в много редки случаи може да бъде симптом на ентероколит, включително псевдомембранозен колит.

Хепато-билиарни нарушения:

Чести: Повишени стойности на чернодробните ензими (ALST, ASAT, алкална фосфатаза, GGT)

Нечести: Повишени стойности на билирубин в кръвта

Много редки: Хепатит

Неизвестна честота: Жълтеница и тежко увреждане на черния дроб, включително случаи на остра чернодробна недостатъчност са съобщени за левофлоксацин, особено при пациенти с тежки заболявания (вижте раздел 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: Обрив, пруритус

Редки: Уртикария

Много редки: Ангиоедем, фотосенсибилизация.

Неизвестна честота: Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, мултиформна еритема, хиперхидроза.

Кожно-лигавични реакции понякога могат да се проявят дори само след първата доза.

Мускулно-скелетни нарушения

Редки: Увреждане на сухожилията (вижте раздел 4.4), включително тендинит (напр. на Ахилесовото сухожилие), артралгия, миалгия

Много редки: Скъсване на сухожилие (вижте раздел 4.4). Тази нежелана реакция може да се получи в рамките на 48 часа след започване на лечението и може да бъде двустранна. Мускулна слабост, която може да бъде от особено значение при пациенти с myasthenia gravis

Неизвестна честота: Рабдомиолиза

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Покачване на креатинина в кръвта

Много редки: Остра бъбречна недостатъчност (напр. следствие на интерстициален нефрит)

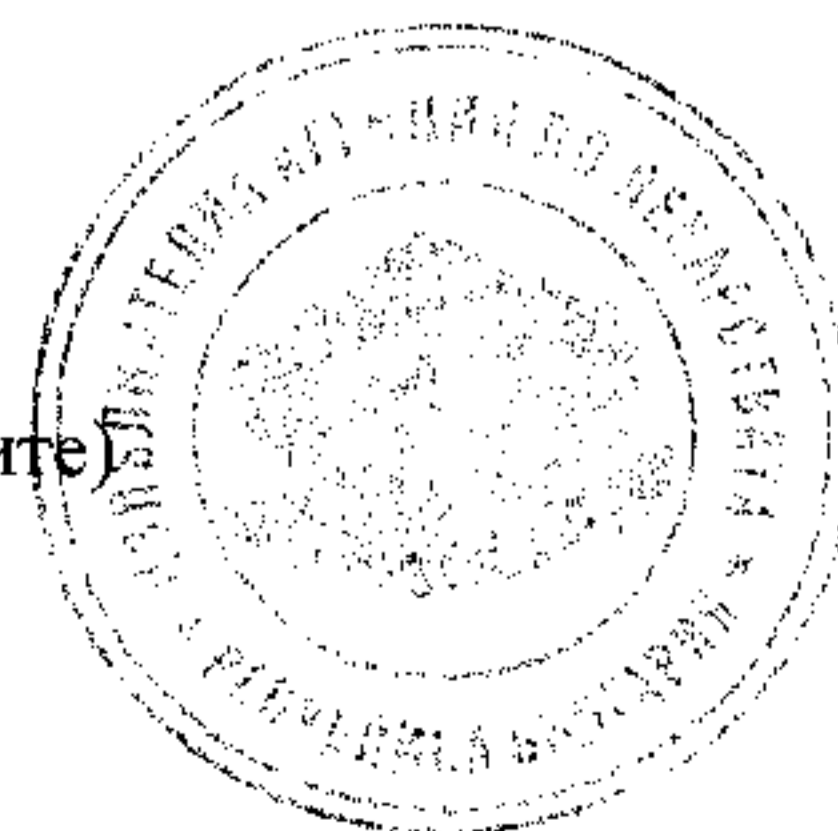
Общи нарушение и нарушения на мястото на приложение

Чести: Реакция на мястото на инфузията

Нечести: Астения

Много редки: Треска

Неизвестна честота: Болка (включително болка в гърба, гърдите и крайниците)



- Други нежелани лекарствени реакции, които се свързват с прилагането на флуорохинолони включват:
- Екстрапирамидна симптоматика и други разстройства на мускулната координация
 - Алергичен васкулит
 - Пристъпи на порфирия при пациенти с порфирия

4.9 Предозиране

Базирайки се на експериментални изследванията за токсичност върху животни, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране с Левофлоксацин инфузионен разтвор са симптоми от страна на ЦНС, като обърканост, замаяване, нарушения в съзнанието и конвулсивни гърчове, удължаване на QT интервала, а също така и стомашно-чревни реакции като гадене и ерозия на лигавиците. В случай на значително предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Необходимо е да се извършва ЕКГ проследяване поради възможност за удължаване на QT интервала. Могат да се използват антиацидни продукти за предпазване на чревната лигавица. Хемодиализата, перитонеалната диализа и НАПД, не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални хинолони, флуорохинолони, АТС код J01MA12

Левофлоксацин е синтетичен широкоспектърен антибиотик от групата на флуорохинолоните и представлява S (-) енантоизомер на рацемичния продукт офлоксацин.

Механизъм на действие

Като флуорохинолонов антибактериален продукт, левофлоксацин действа върху ДНК-ДНК-гираза комплекса и топоизомерата IV.

PK/PD взаимовръзка

Степента на бактерицидната активност на левофлоксацин зависи от стойността на максималните концентрации в серума (C_{max}) или площта по кривата (AUC) и минималните инхибиращи концентрации (MIC).

Механизъм на резистентност

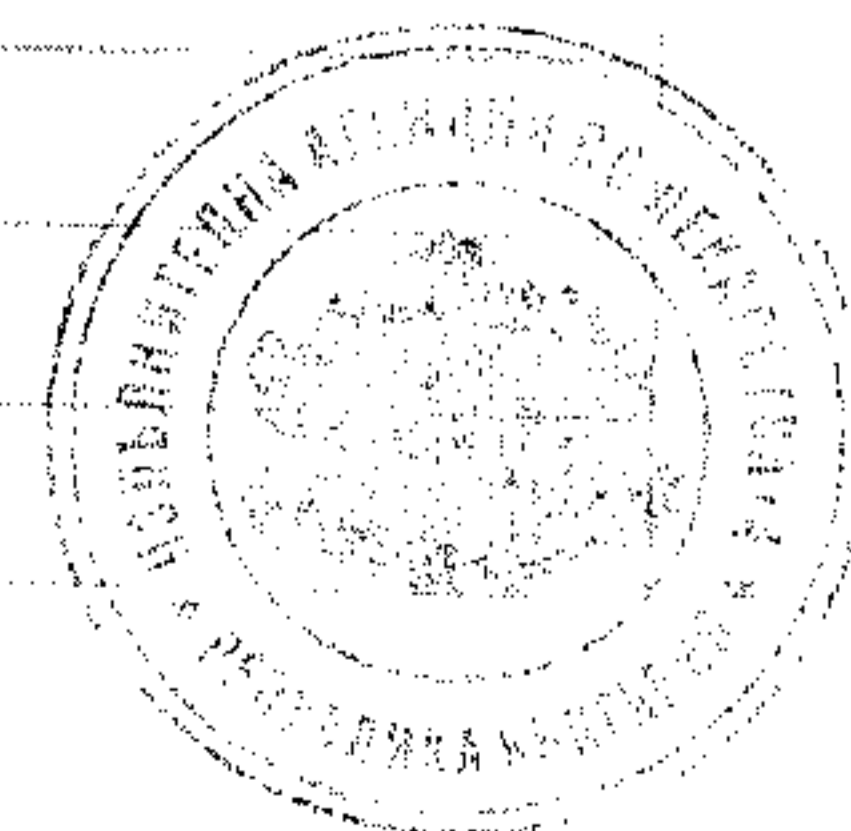
Основният механизъм на резистентност е свързан с *gyr-A* мутация. *In vitro* съществува кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действието по принцип няма кръстосана резистентност между левофлоксацин и антибактериални продукти от други групи.

Данни:

По-долу са представени препоръчителни EUCAST данни за минималните инхибиращи концентрации (MIC) в mg/l, определящи чувствителните микроорганизми, тези със средна (междинна) чувствителност и резистентните микроорганизми.

EUCAST клинични MIC данни за левофлоксацин (Април 2009):

Микроорганизъм	Чувствителни	Резистентни
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	>2 mg/l



<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>H.influenzae M.catarrhalis</i> ²	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
<i>Non-species related breakpoints</i> ³	≤ 1 mg/l	>2 mg/l

¹ Границата на MIC, разделяща бактериите на чувствителни и такива с междинна чувствителност е повишена от 1,0 до 2,0 mg/l с цел избягване на широкият интервал на MIC. Данните се отнасят за лечение с високи дози.

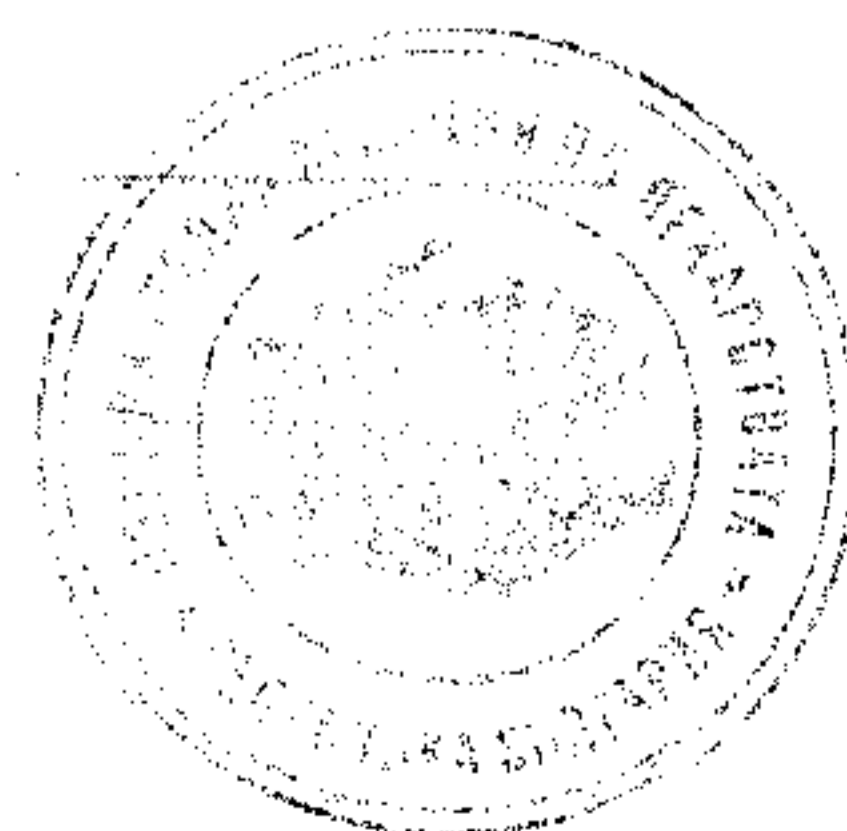
² Щамове със стойности на MIC по-високи от данните за чувствителни/междинна чувствителност са много редки или все още не са съобщени. Определянето и изследването на антибактериалната чувствителност на някои от тези изолирани щамове трябва да бъде повторено и в случай, на потвърждаване на резултатите, изолираният щам да се изпрати в референтна лаборатория.

³ Non-species related данни са представени главно на базата на фармакокинетичните/фармакодинамичните стойности и са независими от интервала на MIC за специфичните видове. Те се използват само за видовете, за които не са представени видово-специфични данни и не се използват с видовете, където изследването за чувствителност не се препоръчва или за които няма достатъчно доказателства, че въпросните видове са добър избор (Други streptococci, *N. Gonorrhoeae*, *N. Meningitides*).

The CLSI (Clinical And Laboratory Standards Institute, бившия NCCLS) препоръчваше за левофлоксацин стойностите на MIC за чувствителните микроорганизми да се представят отделно от тези със средна (междинна) чувствителност и тези със средна (междинна) чувствителност отделно от резистентните микроорганизми, както в таблицата по-долу за MIC в mcg/ml или диск дифузионния метод (зона с диаметър в mm, използвайки диск съдържащ 5 mcg левофлоксацин).

CLSI препоръчвани MIC и данни от диск дифузионния метод за левофлоксацин (M100-S17, 2007):

Микроорганизъм	Чувствителни	Резистентни
Enterobacteriaceae	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	> 8 µg/mL ≤ 13 mm
Non Enterobacteriaceae.	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL < 13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 µg/ml ≥ 19 mm	≥ 4 µg/mL ≤ 15 mm
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm
<i>H.influenzae M.catarrhalis</i> ¹	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm
<i>beta-hemolytic Streptococcus</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/mL ≤ 13 mm



¹ Липсата или рядка поява на резистентни щамове изключва определянето на всякаква категоризация различна от "чувствителност" за щамове показващи резултати предполагащи категоризация "нечувствителност", определянето на микроорганизма и изследването на антибактериалната чувствителност трябва да бъде потвърдено от референтна лаборатория, чрез референтния дифузен метод на CLSI.

Антибактериален спектър

Преобладаването на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при определени щамове, поради което е желателно да се търси информация за регионална резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Ето защо, представената информация дава само приблизителни насоки за вероятностите по отношение на това, дали микроорганизмите биха били чувствителни на левофлоксацин или не.

Чувствителни микроорганизми

Грам-положителни аеробни микроорганизми:

*Staphylococcus aureus*¹ methicillin-susceptible
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, group C and G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
*Streptococcus pyogenes*¹

Грам-отрицателни аеробни микроорганизми:

*Burkholderia cepacia*²
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*¹
*Haemophilus para-influenzae*¹
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae*¹
*Moraxella catarrhalis*¹
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Анаеробни микроорганизми:

Peptostreptococcus

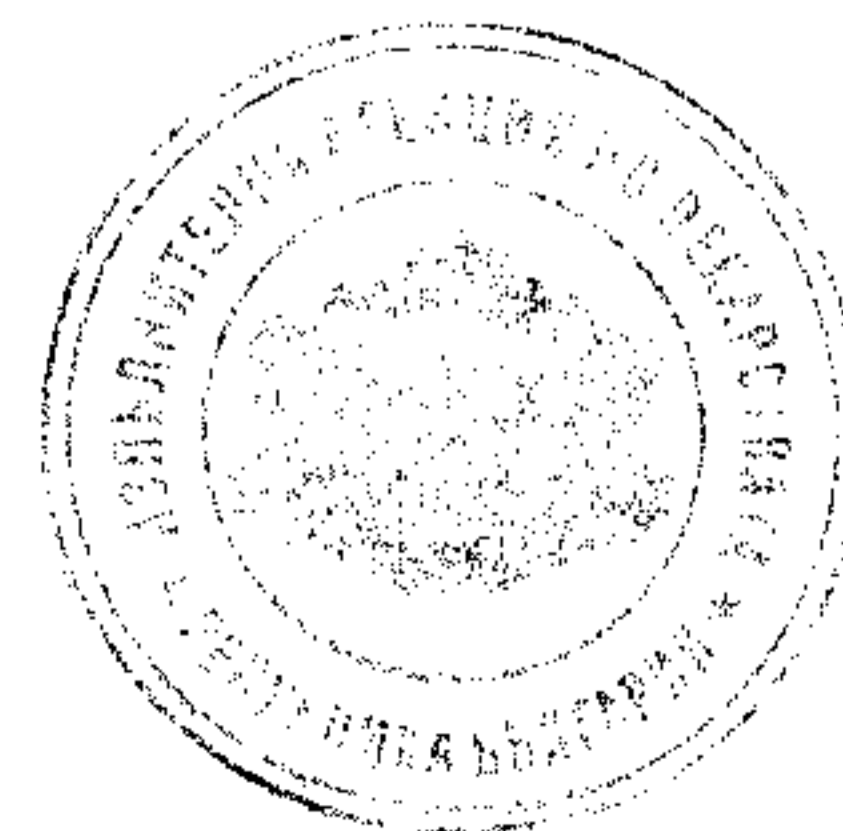
Други микроорганизми:

*Chlamydia pneumoniae*¹
Chlamydia psittaci
Chlamydia trachomatis
*Legionella pneumophila*¹
*Mycoplasma pneumoniae*¹
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Микроорганизми, чиято резистентност може да бъде проблем

Грам-положителни аеробни микроорганизми

*Enterococcus faecalis*¹
Staphylococcus aureus метицилин резистентни
Коагулаза негативни *Staphylococcus spp*



Грам-отрицателни аеробни микроорганизми

*Acinetobacter baumannii*¹
*Citrobacter freundii*¹
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
*Enterobacter cloacae*¹
*Escherichia coli*¹
*Morganella morganii*¹
*Proteus mirabilis*¹
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa*¹
*Serratia marcescens*¹

Анаеробни микроорганизми:

Bacteroides fragilis
*Bacteroides ovatus*²
*Bacteroides thetaiotamicron*²
*Bacteroides vulgatus*²
*Clostridium difficile*²

¹Клинична ефективност е доказана в клинични проучвания.

² Първична (междинна) чувствителност.

Друга информация

Вътреболничните инфекции причинени от *P. aeruginosa* могат да наложат комбинирана терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложен левофлоксацин бързо и почти напълно се абсорбира, като максималните концентрации в плазмата се достигат в рамките на 1 час. Абсолютната бионаличност е приблизително 100%. Фармакокинетиката на левофлоксацин е линейна, зависи от дозата в диапазона от 50 до 600 mg. Приемът на храна почти не влияе върху абсорбцията на левофлоксацин.

Разпределение

Приблизително 30-40% от приложената доза левофлоксацин е свързан със серумните протеини. При приложение на 500 mg веднъж дневно многократно, кумулира незначително. При дози на левофлоксацин 500 mg два пъти дневно е налице умерено, но допустимо кумулиране. Равновесието се достига в рамките на 3 дни.

Проникване в тъканите и телесните течности

Проникване в бронхиалната лигавица и епителната покривна течност (ЕПТ)

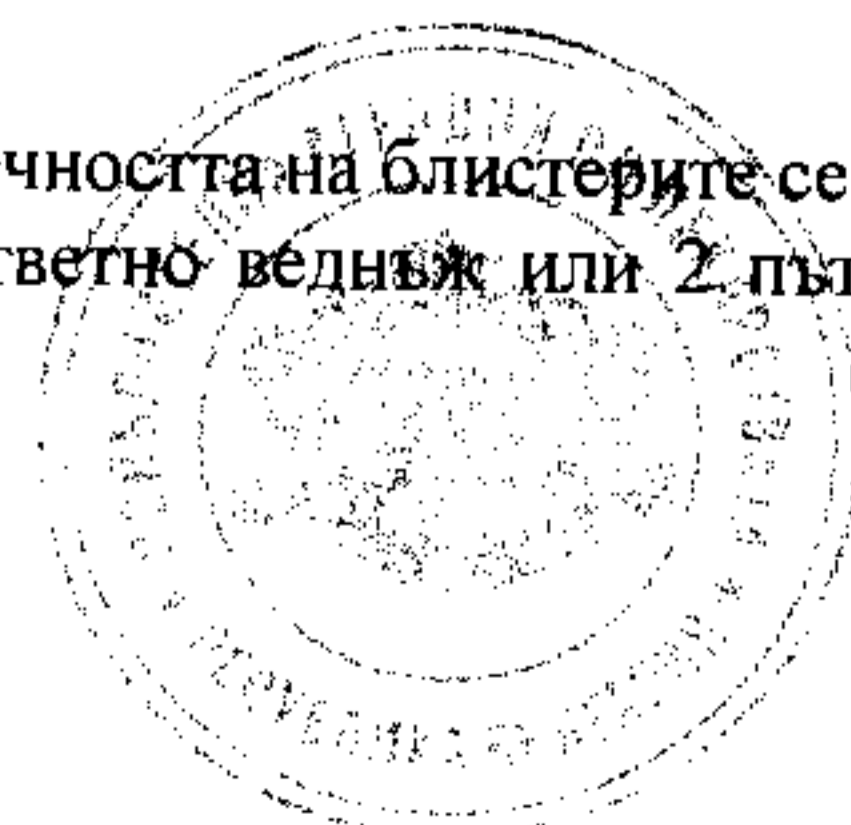
Максимални концентрации на левофлоксацин в бронхиалната лигавица и ЕПТ след перорално прилагане на 500 mg бяха съответно 8,3 mcg /g и 10,8 mcg /ml. Те се достигат приблизително 1 час след приема.

Проникване в белодробната тъкан

Максимални концентрации на левофлоксацин в белодробната тъкан след перорално прилагане на 500 mg са приблизително 11,3 mcg/g и се достигат между 4 и 6 часа след приема. Концентрациите в белите дробове значително надвишават тези в плазмата.

Проникване в кожни блистери

Максималните концентрации на левофлоксацин от около 4,0 и 6,7 mcg g/ml в течността на блистерите се достигат 2-4 часа след прием последващ тридневно лечение с 500 mg, съответно веднъж или 2 пъти дневно.



Проникване в цереброспиналната течност

Левифлоксацин прониква слабо в цереброспиналната течност.

Проникване в простатната тъкан

След перорално приложение на левифлоксацин 500 mg един път дневно в продължение на три дни, средните концентрации в простатната тъкан бяха 8,7 mcg /g, 8,2 µg /g и 2,0 mcg /g съответно след 2, 6 и 24 часа; средното концентрационно съотношение простатна тъкан/плазма беше 1,84.

Концентрация в урината

Средните концентрации в урината 8-12 часа след единична перорална доза от 150 mg, 300 mg или 500 mg левифлоксацин бяха съответно 44 mg/l, 91 mg/l и 200 mg/l.

Метаболизъм

Левифлоксацин се метаболизира в много малка степен. Метаболитите са дезметил-левифлоксацин и левифлоксацин N-оксид и представляват < 5% от количеството, което се екскретира в урината. Левифлоксацин е стереохимично стабилен и не подлежи на хирална инверсия.

Елиминиране

След перорално и интравенозно приложение, левифлоксацин се елиминира относително бавно от плазмата ($t_{1/2}$ =6-8 часа). Екскрецията е предимно по бъбречен път (> 85% от приложената доза).

Няма съществени разлики във фармакокинетиката на левифлоксацин след интравенозно и перорално приложение, което означава, че пероралният и венозният пътища са взаимозаменяеми.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Увреждането на бъбреците повлиява фармакокинетиката на левифлоксацин. С понижаване на функцията на бъбреците, елиминацията и клирънса се понижават, а времето на полуживот се удължава според следната таблица:

Cl_{CR} (ml/min)	<20	20-40	50-80
Cl_R (ml/min)	13	26	57
$T_{1/2}$ (часове)	35	27	9

Пациенти в напреднала възраст

Няма значими разлики в кинетиката на левифлоксацин между млади и пациенти в напреднала възраст, с изключение на тези свързани с разликите в креатининовия клирънс.

Разлики между половете

Отделните анализи при мъже и жени показват малки до гранични разлики във фармакокинетиката на левифлоксацин. Няма данни тези разлики да са клинично значими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

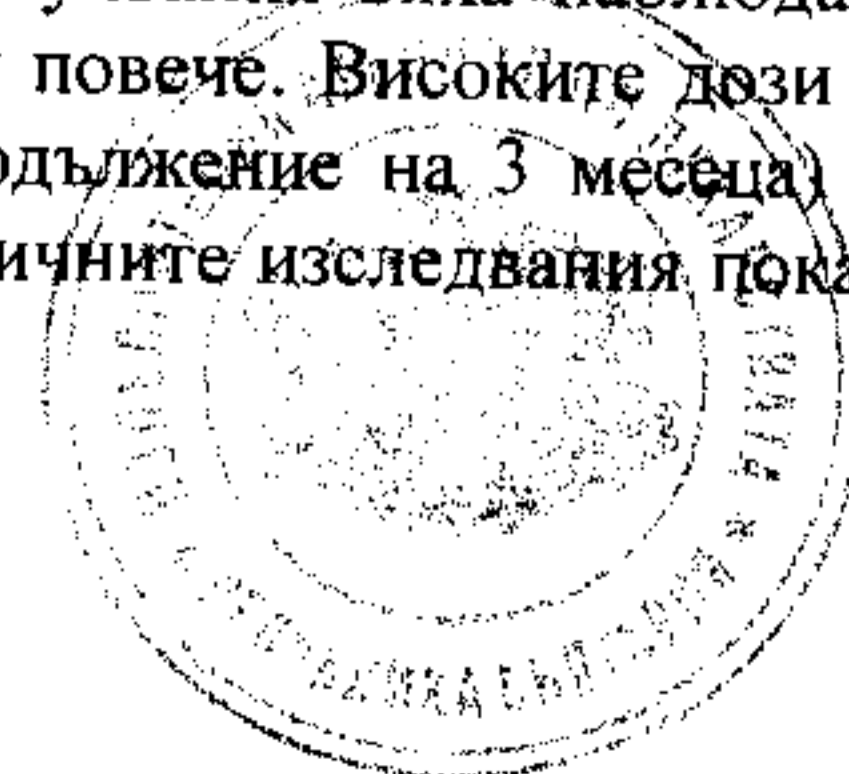
Остра токсичност

Стойностите на средната летална доза (LD_{50}) получени при мишки и плъхове след интравенозно приложение на левифлоксацин бяха в диапазона 250-400 mg/kg, при кучета стойността на LD_{50} беше приблизително 200 mg/kg, като едно от всеки две животни получили тази доза умряха.

Хронична токсичност

Бяха проведени проучвания с интравенозно приложение на левифлоксацин върху плъхове (дозы 20, 60, 180 mg/kg/ден) и маймуни (дозы 10, 25, 63 mg/kg/ден) с продължителност 1 месец, а също и 3-месечно проучване върху плъхове (дозы 10, 30, 90 mg/kg/ден).

Не бяха отчетени нежелани ефекти при проучванията върху плъхове при дозы 20 и 30 mg/kg/ден съответно за едномесечното и тримесечното проучване. И при двете проучвания бяха наблюдавани отлагания на кристали в седимента на урината при дозы 20 mg/kg/ден и повече. Високите дозы (180 mg/kg/ден в продължение на 1 месец или 30 mg/kg/ден и повече в продължение на 3 месеца) леко понижиха консумацията на храна и наддаването при животните. Хематологичните изследвания показаха



понижен брой еритроцити и повишен брой левкоцити и ретикулоцити в едномесечното, но не и в тримесечното проучване.

При експериментални проучвания върху маймуни не бяха отчетени нежелани ефекти при приложение на доза от 63 mg/kg/ден, освен минимално снижаване консумацията на храна и вода.

Репродуктивна токсичност

Левофлоксацин не предизвиква нарушения във фертилитета или репродуктивни нарушения при плъхове при перорално приложение в дози до 360 mg/kg/ден или интравенозно до 100 mg/kg/ден.

Левофлоксацин не е тератогенен при плъхове при перорални дози до 810 mg/kg/ден, или при интравенозни дози до 160 mg/kg/ден. При зайци не се наблюдава тератогенност при перорални дози до 50 mg/kg/ден или интравенозно в дози до 25 mg/kg/ден. Левофлоксацин не влияе върху фертилитета и единственият му ефект върху плода е забавено съзряване вследствие токсичност при майката.

Генотоксичност

Левофлоксацин не предизвиква генни мутации при бактериални клетки или клетки на бозайници, но предизвиква хромозомни аберации *in vitro* върху клетки на бял дроб от китайски хамстер при дози 100 mg/ml и повече при отсъствие на метаболитна активация. При *in vivo* изследванията (микроядрен тест, тест за поява на хроматиден обмен между сестрински хромозоми, ДНК синтез извън S-фазата на цикъла на клетъчното делене) не показаха генотоксичен потенциал.

Фототоксичен потенциал

Изследванията върху мишки след интравенозно и перорално приложение показаха, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. По време на изследване на фотомутагенността, левофлоксацин не прояви генотоксичен потенциал, а по време на проучване върху фотоканцерогенността той понижи туморното развитие.

Канцерогенен потенциал

В хода на 2-годишно изследване при плъхове с перорално приложение (10, 30 и 100 mg/kg/ден) нямаше данни за канцерогенен потенциал.

Токсичност върху ставите

Подобно на други флуорохинолони, левофлоксацин показва ефекти върху хрущялите (лющене и образуване на кухини) при плъхове и кучета. Тези прояви бяха по-изразени при младите животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина (за корекция на рН- стойността)

Натриев хидроокис (за корекция на рН- стойността)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

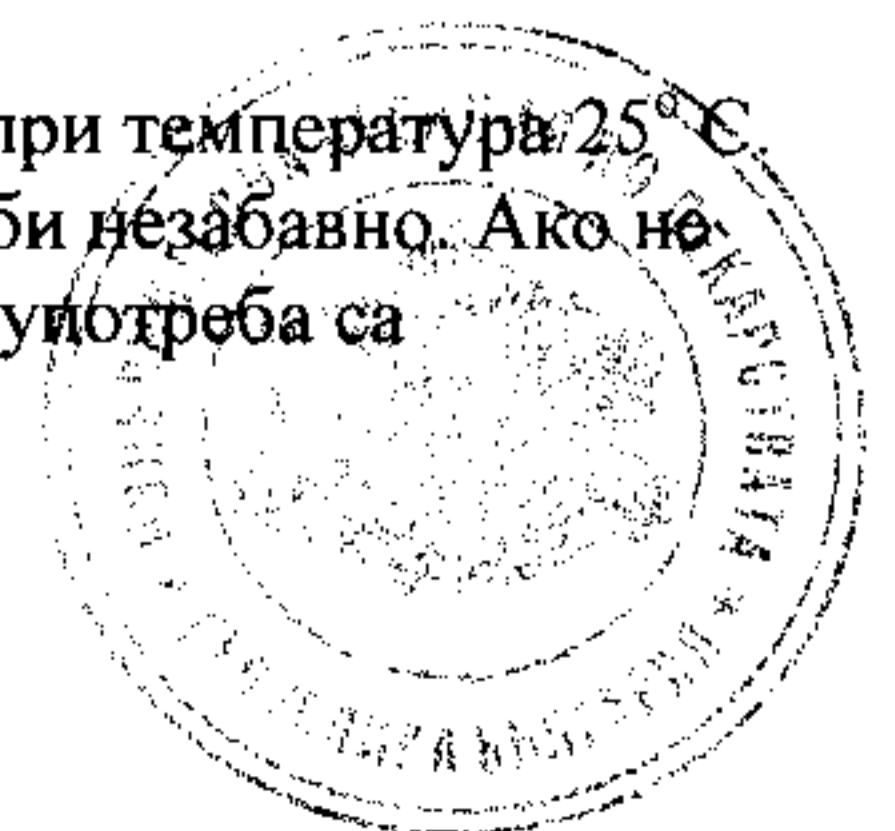
Левофлоксацин инфузионен разтвор не трябва да се смесва с хепарин или алкални разтвори (напр. натриев бикарбонат). Този продукт не трябва да се смесва с други продукти, освен с тези посочени в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

Срок на годност след отваряне.

Доказана е физико-химична стабилност при излане на пряка светлина за 4 часа при температура 25°C. За намаляване на риска от микробно замърсяване, продукта трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.



6.4 Специални условия на съхранение

Д се пази от светлина. Да се съхранява само в оригиналната опаковка. За съхранение при употреба, вижте раздел 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Полиолефинов сак с обем от 50 ml с накрайник за инжектиране и накрайник за инфузия и двата с полипропиленови обкатни капачки и опакован в непрозрачна опаковка по 1, 5, 10, 15, 20, 30 и 50 броя. Полиолефинов сак с обем от 100 ml с накрайник за инжектиране и накрайник за инфузия и двата с полипропиленови обкатни капачки и опакован в непрозрачна опаковка по 1, 5, 10, 15, 20, 30 и 50 броя. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Указания за употреба, работа и унищожаване

Разтворът в сака трябва да се провери преди приложение. Да се използват само бистри разтвори с жълто-зелен цвят, без видими частици.

По време на инфузия не се налага защита от светлина.

Левофлоксацин Майлен инфузионен разтвор трябва да се използва само еднократно. Неизползван разтвор и остатък от разтвор трябва да се унищожават.

Всеки неизползван продукт или остатъчни материали от него трябва да се унищожават съгласно националните изисквания и разпоредбите за опазване на околната среда.

Левофлоксацин Майлен инфузионният разтвор е съвместим със следните инфузионни разтвори:

0,9% (9 mg/ml) разтвор на натриев хлорид за инжекции,

5% разтвор на глюкоза за инжекции,

Разтвор на Рингер лактат

За несъвместимости, вижте раздел 6.2

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MYLAN S.A.S, 117 allée des Parcs – 69800 SAINT-PRIEST, Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2009

