

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20080265

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левифлоксацин Зентива 500 mg филмирани таблетки  
Levofloxacin Zentiva 500 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg левифлоксацин (levofloxacin) еквивалентен на 512,46 mg левифлоксацинов хемихидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

С цвят на праскова, филмирана таблетка с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение "LX" отляво и "500" отдясно на делителната черта от едната страна на таблетката и с делителна черта и гладки от другата страна на таблетката.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

- остър пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4).
- хроничен бактериален простатит.
- инхалаторен антракс: профилактика след експозиция и лечение (вж. точка 4.4).

При долуизброените показания левифлоксацин трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.

- остър бактериален синусит;
- остри екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит;
- пневмония, придобита в обществото;
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
- неусложнен цистит (вж. точка 4.4).

Таблетките левифлоксацин могат да се използват за завършване на курс на лечение при пациенти, които са показали подобрене по време на първоначално лечение с интравенозно приложение на левифлоксацин.



Необходимо е да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на антибактериалните средства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Левофлоксацин Зентива филмирани таблетки се прилагат веднъж или два пъти дневно. Дозировката зависи от вида и тежестта на инфекцията и чувствителността на предполагаемия патогенен причинител.

Левофлоксацин Зентива филмирани таблетки може да се използва също за завършване на курс на лечение при пациенти, които са показали подобрение по време на първоначално лечение с интравенозно приложение на левофлоксацин; предвид биоеквивалентността на парентералните и пероралните форми може да се използва същата доза.

#### Дозировка

Може да се дадат следните препоръки за дозиране левофлоксацин:

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

Показание	Дневна доза (според тежестта)	Продължителност на лечението (според тежестта)
Остър бактериален синусит	500 mg веднъж дневно	10 - 14 дни
Остри екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Пневмония придобита в обществото	500 mg веднъж или два пъти дневно	7 - 14 дни
Остър пиелонефрит	500 mg веднъж дневно	7 - 10 дни
Усложнени инфекции на отделителната система	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
Инхалаторен антракс	500 mg веднъж дневно	8 седмици

#### Специални групи пациенти

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

Креатининов клирънс	Режим на дозиране		
	250 mg/24 h първа доза 250 mg	500 mg/24 h първа доза 500 mg	500 mg/12 h първа доза 500 mg
50 - 20 ml/min	след което: 125 mg/24 h	след което: 250 mg/24 h	след което: 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	след което: 125 mg/48 h	след което: 125 mg/24 h	след което: 125 mg/12 h
< 10 ml/min (включително хемодиализа и НАПД) <sup>1</sup>	след което: 125 mg/48 h	след което: 125 mg/24 h	след което: 125 mg/24 h



<sup>1</sup>не се налагат допълнителни дози след хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа (НАПД).

#### Увредена чернодробна функция

Не се налага адаптиране на дозата, тъй като левофлоксацин не се метаболизира в значителна степен в черния дроб и се екскретира главно през бъбреците.

#### Популация в старческа възраст

В старческа възраст не се налага адаптиране на дозата, освен ако не са налични подозрения за увредена бъбречна функция (вж. точка 4.4 „Тендинит и руптури на сухожилия“ и „Удължаване на QT интервала“).

#### Педиатрична популация

Левофлоксацин е противопоказан за приложение при деца и юноши (вж. точка 4.3).

#### Начин на приложение

Левофлоксацин Зентива филмирани таблетки трябва да се поглъщат без да се разтрошават и с достатъчно количество течност. Те може да бъдат разделени по делителната черта за да се адаптира дозата. Таблетките могат да се вземат по време на хранене или между храненията. Левофлоксацин Зентива филмирани таблетки трябва да се вземат най-малко два часа преди или след приема на железни соли, цинкови соли, антиацитиди, съдържащи магнезий или алуминий или диданозин (*само форми на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий*) и сукралфат, тъй като може да доведат до намаляване на абсорбцията (вж. точка 4.5).

### **4.3 Противопоказания**

Левофлоксацин Зентива филмирани таблетки не трябва да се използва:

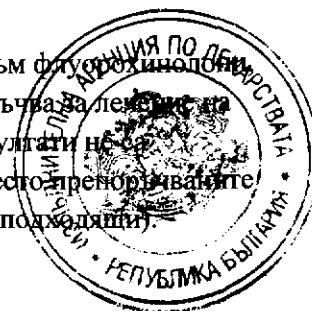
- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с епилепсия;
- при пациенти с анамнеза за увреждане на сухожилията след приложение на флуорохинолони;
- при деца или юноши;
- по време на бременност;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

### **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).

#### Риск от резистентност

Метицилин-резистентните *S. aureus* може да проявят ко-резистентност към флуорохинолони, включително левофлоксацин. Следователно левофлоксацин не се препоръчва за лечение на известни или подозирани MRSA инфекции, освен ако лабораторните резултати не са потвърдили чувствителност на микроорганизма към левофлоксацин (и често препоръчваните антибактериални средства за лечение на MRSA инфекции се считат за неподходящи).



Левофлоксацин може да се използва за лечение на остър бактериален синусит и остра бактериална екзацербация на хроничен бронхит, когато тези инфекции са адекватно диагностицирани.

Резистентността към флуорохинолони на *E. coli* – най-честите патогенни инфекции на пикочните пътища – варира в рамките на Европейския съюз. Препоръчва се предписващите да вземат предвид разпространението на локалната резистентност при *E. Coli* към флуорохинолони.

#### Инхалаторен антракс

Употребата в хуманната медицина се основава на данните за чувствителност на *Bacillus anthracis in vitro* и на експериментални данни от животни, както и на ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международни консенсусни документи по отношение на лечението на антракс.

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.

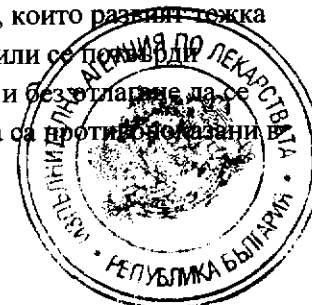
#### Тендинит и разкъсване на сухожилие

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 по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган, при пациенти, получаващи дневни дози по 1000 mg левофлоксацин 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 с левофлоксацин 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.

#### Заболявания свързани с *Clostridium difficile*

Диарията, особено ако е тежка, персистираща и/или кървава по време на или след лечение с левофлоксацин (включително няколко седмици след лечение), може да представлява симптом на заболяване свързано с *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ, най-тежката форма на което е псевдомембранозен ентероколит (вж. точка 4.8). Затова е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, които развият тежка диария по време на или след лечение с левофлоксацин. Ако се подозира или се потвърди CDAD, употребата на левофлоксацин трябва да бъде прекратена веднага и без отлагане да се започне подходяща терапия. Продуктите, които потискат перисталтиката са противопоказани в тази клинична ситуация.



### Пациенти предразположени към гърчове

Хинолоните може да понижат гърчовия праг и да отключат появата на гърчове. Левофлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнеза за епилепсия (вж. точка 4.3) и както при другите хинолони трябва да се прилага изключително предпазливо при пациенти със склонност към гърчове или съпътстващо лечение с активни вещества, които понижават гърчовия праг, както е теофилин (вж. точка 4.5). В случай на конвулсивни припадъци (вж. точка 4.8) лечението с левофлоксацин трябва да бъде прекратено.

### Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.

Пациенти с латентен или изявен дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата може да проявят склонност към хемолитични реакции по време на лечение с някои антибактериални агенти. Ето защо, ако левофлоксацин се използва при тези пациенти, те трябва да бъдат наблюдавани за потенциална поява на хемолиза.

### Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като левофлоксацин се екскретира главно през бъбреците, дозата на левофлоксацин 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 обадят на лекуващия ги лекар или на лекар от спешен център, които да предприемат 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 при всички хинолони се съобщава за нарушение в нивата на кръвната захар, включващи както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата и кръвта при пациенти с диабет.

Лечението с левофлоксацин трябва да се прекрати незабавно, ако пациентът съобщи за дисгликемия и трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия с флуорохинолони.

### Предпазване от фотосенсибилизация

Съобщено е за фотосенсибилизация при лечение с левофлоксацин (вж. точка 4.8). Препоръчително е пациентите да не се излагат, ако не е необходимо на силна слънчева



светлина или на изкуствени UV лъчи (напр. кварцова лампа, солариум) по време на лечението и в продължение на 48 часа след прекратяване на лечението.

#### Пациенти лекувани с антагонисти на витамин К

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

#### Психотични реакции

При пациенти, които получават хинолони, включително левофлоксацин се съобщава за психотични реакции. В много редки случаи те са прогресирали до суицидни мисли и самозаплашващо поведение – понякога дори след еднократна доза левофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай че пациентът развие такива реакции, употребата на левофлоксацин трябва да бъде прекратена незабавно при първите признаци или симптоми на тези реакции и пациентите трябва да се посъветват да се обърнат към лекаря, назначил терапията, за насоки. Трябва да се обмисли алтернативна антибактериална терапия, която не включва флуорохинолони и да се предприемат съответните мерки. Препоръчва се, ако левофлоксацин се използва при психотични пациенти или пациенти с анамнеза за психично заболяване, това да се извършва с повишено внимание.

#### Удължаване на QT-интервала

Препоръчва се повишено внимание при приложение 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. антиаритмици от клас IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици);
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия);
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия).

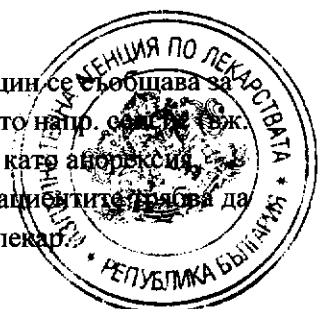
Пациенти в старческа възраст и жени може да са по-чувствителни към лекарства, които удължават QTc-интервала. Ето защо е необходимо внимание при тези популации когато се използват флуорохинолони, включително левофлоксацин (вж. точка 4.2 „Популация в старческа възраст“, точки 4.5, 4.8 и 4.9).

#### Периферна невропатия

Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, 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

Главно при пациенти с тежко основно заболяване на лечение с левофлоксацин се съобщава за случаи на чернодробна некроза до фатална чернодробна недостатъчност като напр. сепсис (вж. точка 4.8). Ако се появят признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, пруритус или напрежение в корема, пациентите трябва да бъдат предупредени да спрат лечението и да се обърнат към лекуващия ги лекар.



### Влошаване на миастения гравис

Флуорохинолоните, включително левофлоксацин имат нервно-мускулно блокиращо действие и може да влошат мускулна слабост при пациенти с миастения гравис. Употребата на флуорохинолони при пациенти с миастения гравис се свързва с постмаркетингови съобщения за сериозни нежелани реакции, включително смърт и необходимост от дихателна поддръжка. Левофлоксацин не се препоръчва при пациенти с анамнеза за миастения гравис.

### Зрителни нарушения

Ако настъпи нарушение на зрението или се появят каквито и да е ефекти върху очите, трябва незабавно да се потърси съвет от специалист по очни болести (вж. точки 4.7 и 4.8).

### Суперинфекция

Употребата на левофлоксацин, особено за продължителен период от време може да доведе до разрастване на нечувствителни микроорганизми. Ако в хода на лечението се появи суперинфекция, трябва да се предприемат подходящи мерки.

### Аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след употреба на флуорохинолони. Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Следователно флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след обмисляне на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилен анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

При внезапна болка в корема, гърдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

### Влияние върху лабораторни изследвания

При пациенти лекувани с левофлоксацин, определянето на опиати в урината може да даде фалшиво положителни резултати. Може да е необходимо използване на по-специфични тестове за потвърждаване на положителните резултати за опиати.



Левифлоксацин може да инхибира растежа на *Mycobacterium tuberculosis* и, следователно може да даде фалшиво отрицателни резултати при бактериологична диагностика на туберкулоза.

#### Помощно(и) вещество(а)

##### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

##### Ефект на други лекарствени продукти върху левифлоксацин

##### *Железни соли, цинкови соли, антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, диданозин*

Абсорбцията на левифлоксацин значително намалява, когато Левифлоксацин филмирани таблетки се прилага едновременно с железни соли или антиациди, съдържащи магнезий или алуминий или диданозин (*само форми на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий*). Едновременното приложение на флуорохинолони с мултивитамици, съдържащи цинк намалява тяхната перорална абсорбция. Препоръчително е продукти, съдържащи двувалентни или тривалентни катиони като железни соли, цинкови соли или магнезий- или алуминий-съдържащи антиациди или диданозин (*само форми на диданозин с буферни агенти, съдържащи алуминий или магнезий*) да не се приемат 2 часа преди или след левифлоксацин филмирани таблетки (вж. точка 4.2). Калциевите соли имат минимален ефект върху пероралната абсорбция на левифлоксацин.

##### *Сукралфат*

Бионаличността на левифлоксацин филмирани таблетки значително намалява, когато се прилага едновременно със сукралфат. Ако пациентът се нуждае от едновременно лечение със сукралфат и левифлоксацин, най-добре е сукралфат да се прилага 2 часа преди или след приложението на Левифлоксацин филмирани таблетки (вж. точка 4.2)

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

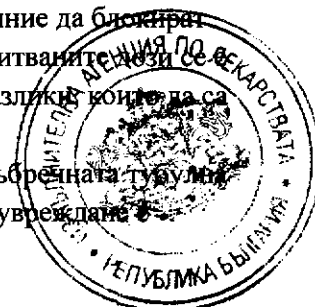
В клинично проучване не са установени фармакокинетични взаимодействия на левифлоксацин с теофилин. Възможно е обаче да се получи изразено снижение на гърчовия праг в главния мозък при съвместното приложение на хинолони и теофилин, нестероидни противовъзпалителни средства или други продукти, които понижават гърчовия праг.

Концентрациите на левифлоксацин са били с около 13% по-високи в присъствие 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 бил понижен от циметидин (24%) и пробенецид (34%). Това се дължи на факта, че и двете лекарства са в състояние да блокират бъбречната тубулна секреция на левифлоксацин. Все пак в проучване в изпитваните дози, които да са оказало малко вероятно да се получат статистически значими кинетични разлики, които да са от клинично значение.

При едновременно прилагане на левифлоксацин с продукти, повлияващи бъбречната тубулна секреция като пробенецид и циметидин, особено при пациенти с бъбречно увреждане е необходимо внимание.





### *Друга важна информация*

Клинични фармакологични проучвания са показали, че фармакокинетичните параметри на левофлоксацин не са се променили до степен от клинично значение при едновременното приложение на левофлоксацин със следните лекарства: калциев карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

### Ефект на левофлоксацин върху други лекарствени продукти

#### *Циклоспорин*

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

#### *Антагонисти на витамин К*

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

#### *Лекарствени продукти, които удължават QT-интервала*

Левофлоксацин подобно на другите флуорохинолони трябва да бъде използван предпазливо при пациенти, които приемат лекарства, удължаващи 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 проучване за фармакокинетични взаимодействия, левофлоксацин не е променил фармакокинетиката на теофилин (който е доказан субстрат на CYP1A2), което показва, че левофлоксацин не е инхибитор на CYP1A2.

### Други форми на взаимодействия

#### *Кортикостероиди*

Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилията е повишен при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди и левофлоксацин. Следователно трябва да се избягва едновременната употреба на кортикостероиди с левофлоксацин (вж. точка 4.4).

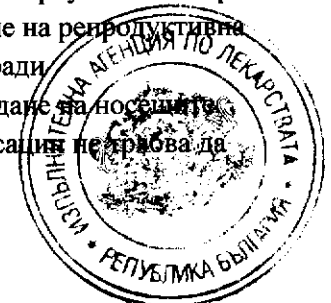
#### *Храна*

Няма клинично значимо взаимодействие с храна. Затова таблетките левофлоксацин може да се приемат независимо от приема на храна.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Има ограничени данни за употребата на левофлоксацин при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Все пак поради липсата на данни при хора и поради експерименталните данни от проучвания, които предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).



## Кърмене

Левофлоксацин е противопоказан при кърмещи жени. Няма достатъчно информация за екскрецията на левофлоксацин в майчиното мляко, но други флуорохинолони се екскретират в майчиното мляко. Поради липса на данни при хора и поради експерименталните данни от проучвания, които предполагат риск от увреждане на носещите тежестта хрущяли на растящия организъм от флуорохинолоните, левофлоксацин не трябва да се прилага при бременни жени (вж. точки 4.3 и 5.3).

## Фертилитет

Левофлоксацин не предизвиква увреждане на фертилитета или репродуктивните способности при плъхове.

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

Левофлоксацин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани реакции (напр. замаяност/световъртеж, сънливост, зрителни смущения) може да нарушат способността на пациентите да се концентрират и реагират и може да представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (например при управление на автомобил или работа с машини).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Представената по-долу информация се основава на данни от клинични проучвания сред повече от 8 300 пациенти и обширен постмаркетингов опит.

Честотата в тази таблица е дефинирана 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 ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

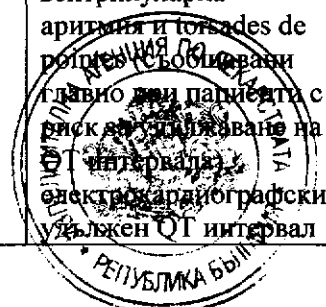
В рамките на всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по степен на тяхната тежест.

### Нежелани реакции в табличен вид

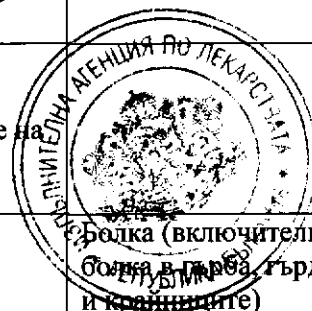
Системо-органна класификация	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)
Инфекции и инфестации		Гъбични инфекции, включително инфекция <i>Candida</i> , устойчивост на патогени		
Нарушения на кръвта и		Левкопения, еозинофилия	Тромбоцитопения, неутропения	Панцитопения, агранулоцитоза



лимфната система				хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем, свръхчувствителност (вж. точка 4.4).	Анафилактичен шок <sup>a</sup> , анафилактоиден шок <sup>a</sup> (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 (напр. халюцинации, параноя), депресия, тревожност, необичайни сънища, кошмари, делириум, нарушение на паметта	Психотични разстройства със себезастрашаващо поведение, включително суицидно намерение или действие (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система*	Главоболие, замаяност	Сомнолентност, тремор, дисгеузия	Конвулсии (вж. точки 4.3 и 4.4), парестезия	Периферна сензорна невропатия (вж. точка 4.4), периферна сензомоторна невропатия (вж. точка 4.4), паросмия, включително аносмия, дискинезия, екстрапирамидни нарушения, агеузия, синкоп, доброкачествена интракраниална хипертония
Нарушения на окото*			Зрителни нарушения като замъглено виждане (вж. точка 4.4)	Временна загуба на зрение (вж. точка 4.4), увеит
Нарушения на ухото и лабиринта*		Вертиго	Тинитус	Загуба на слуха, увреждане на слуха
Сърдечни нарушения**			Тахикардия, сърцебиене	Камерна тахикардия, която може да доведе до сърдечен арест, вентрикуларна аритмия и тождес де ролме със следващи главно для пациента с риск от удължаване на QT интервала; електрокардиографски удължен QT интервал



				(вж. точки 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения**			Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Бронхоспазъм, алергичен пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене	Коремна болка, диспепсия, флатуленция, констипация		Хеморагична диария, която в много редки случаи може да е показателна за ентероколит, включително псевдомембранозен ентероколит (вж. точка 4.4), панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Повишени стойности на чернодробните ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, GGT)	Повишени нива на билирубин в кръвта		Жълтеница и тежко чернодробно увреждане, включително случаи с фатална остра чернодробна недостатъчност, главно при пациенти с тежки основни заболявания (вж. точка 4.4), хепатит.
Нарушения на кожата и подкожните тъкани <sup>б</sup>		Обрив, пруритус, 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), левкоцитокластен васкулит, стоматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия, миалгия	Нарушения на сухожилията (вж. точки 4.3 и 4.4), включващи тендинит (напр. на Ахилесовото сухожилие), мускулна слабост, която може да е от особена важност при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4)	Рабдомиолиза, скъсване на сухожилие (напр. на Ахилесовото сухожилие) (вж. точки 4.3 и 4.4), скъсване на мускул, артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишени нива на креатинин в кръвта	Остра бъбречна недостатъчност (напр. вследствие на интерстициален нефрит)	
Общи нарушения и ефекти на		Астения	Пирексия	Болка (включително болка в гърба, гърдите и краищата)



мястото на приложение*				
------------------------	--	--	--	--

- <sup>a</sup> Анафилактични и анафилактоидни реакции понякога може да се появят дори след първата доза.
- <sup>b</sup> 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-органични 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).
- \*\* При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 28903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Според проучванията за токсичност при животни или клинично-фармакологични проучвания проведени с надтерапевтични дози, най-важните признаци, които трябва да се очакват след остро предозиране с Левофлоксацин Зентива филмирани таблетки от страна на централната нервна система са обърканост, замаяност, нарушения на съзнанието и конвулсивни гърчове, удължаване на QT-интервала, както и реакции от страна на гастро-интестиналния тракт като гадене и ерозии на лигавицата.

Ефектите от страна на централната нервна система, включително състояние на обърканост, конвулсии, халюцинации и тремор са наблюдавани в периода след пускане на продукта на пазара.

В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматична терапия. Поради възможността за удължаване на QT-интервала, трябва да се провежда ЕКГ-мониторинг. Антиацидите може да се използват за защита на стомашната лигавица. Хемодиализата, в това число перитонеалната диализа и НАПД не са ефективни за отстраняване на левофлоксацин от организма.

Не съществува специфичен антидот.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хинолонови антибактериални средства, 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-ДНК гираза комплекса и топоизомерата IV.

#### ФК/ФД отношение

Степента на бактериалната активност на левофлоксацин зависи от съотношението на максималната серумна концентрация (C<sub>max</sub>) или площта под кривата (AUC) и минималната инхибираща концентрация (MIC).

#### Механизъм на резистентност

Резистентността на левофлоксацин е придобита чрез поетапен процес от мутации в двете топоизомеразы тип II, ДНК гираза и топоизомерата IV. Други механизми на резистентност, като пропускливост на бариерите (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми на ефлукс могат също да повлияят чувствителността към левофлоксацин.

Наблюдава се кръстосана резистентност между левофлоксацин и други флуорохинолони. Поради механизма на действие, като цяло не се наблюдава кръстосана резистентност между левофлоксацин и други класове антибактериални продукти.

#### Гранични стойности при изследване за чувствителност

Препоръките на EUCAST за гранични стойности за MIC за левофлоксацин, разделящи чувствителните от чувствителните при повишена експозиция и чувствителните при повишена експозиция от резистентните организми, са представени по-долу в таблицата за изпитване на MIC (mg/L).

EUCAST клинични гранични стойности за MIC за левофлоксацин (версия 12.0, 2022-01-01):

Патоген	Чувствителен	Резистентен
Enterobacterales	≤0,5mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Коагулазо-негативни стафилококи	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤4 mg/l	>4 mg/l
Streptococcus групи A, B, C и G	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,001 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l

<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i> <sup>1,2</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Vibrio</i> spp.	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l
ФК/ФД (несвързани с вида) гранични стойности	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

<sup>1</sup> само за неусложнени инфекции на пикочните пътища

<sup>2</sup> чувствителността може да се предвиди от чувствителността към ципрофлоксацин

Преобладаването на резистентност може да варира в зависимост от географската област и във времето при избрани шамове, поради което е желателно да се търси информация за локалната резистентност, главно при лечение на тежки инфекции. Като необходимост, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от агента при поне някои типове инфекции е под въпрос, трябва да се търси експертно мнение.

### СИЛНО ЧУВСТВИТЕЛНИ

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

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* метицилин чувствителен

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococci, групи C and G*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

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

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus para-influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

#### **Анаеробни бактерии**

*Peptostreptococcus*

#### **Други**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

### ВИДОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БЪДЕ ПРОБЛЕМ

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

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* метицилин резистентни\*



Коагулаза негативни *Staphylococcus spp*

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

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

#### **Анаеробни бактерии**

*Bacteroides fragilis*

### ЩАМОВЕ С ВРОДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

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

*Enterococcus faecium*

\* Много е вероятно метицилин резистентни *S. aureus* да притежават ко-резистентност към флуорохинолони, 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.

Стационарно състояние се достига в рамките на 48 часа при дозов режим от 500 mg веднъж или два пъти дневно.

### Разпределение

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

Средният обем на разпределение на левофлоксацин е приблизително 100 l след еднократна и многократни дози от 500 mg, което показва широко разпространение в телесните тъкани.

### Пенетрация в тъканите и телесните течности

Левофлоксацин прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, белодробната тъкан, кожата (мехурната течност), простатната тъкан и урината. Въпреки това, левофлоксацин прониква слабо в цереброспиналната течност.

### Биотрансформация

Левофлоксацин се метаболизира в много малка степен до метаболитите дезметил левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Те 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 на левофлоксацин, той се елиминира относително бавно от плазмата ( $t_{1/2}$ : 6-8 часа). Екскрецията се извършва предимно през бъбреците (>85% от приложената доза).

Стойността на общият 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 пътища са взаимозаменяеми.

### Линейност

Левофлоксацин се подчинява на линейна фармакокинетика в дозовия интервал от 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 пациенти с бъбречна недостатъчност след перорално приложение на еднократна доза от 500 mg.

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

#### *Пациенти в старческа възраст*

Няма значителни разлики във фармакокинетиката на левофлоксацин между млади и пациенти в старческа възраст, с изключение на тези свързани с разликите в креатининовия клирънс.

#### *Полови различия*

Отделните анализи при мъже и жени са показали малки до гранични 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 особен риск за хората въз основа на конвенционалните проучвания на еднократна доза токсичност, хронична токсичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Левофлоксацин не предизвиква нарушения във фертилитета или репродуктивни нарушения при плъхове и единственият му ефект върху плода е забавено съзряване вследствие на токсичност при майката.

Левофлоксацин не е предизвикал генни мутации в бактериални клетки или клетки от бозайници, но е предизвикал хромозомни аберации *in vitro* върху белодробни клетки от китайски хамстер (CHL). Тези ефекти могат да се дължат на инхибиране на топоизомераза II.



*in vivo* проучванията (микронуклеарни, хроматично обменни, извънреден ДНК синтез, доминантни летални изпитвания) не са показали генотоксичен потенциал.

Изследванията върху мишки са показали, че левофлоксацин притежава фототоксична активност само при много високи дози. По време на проучване на фотомутагенност, левофлоксацин не е проявил генотоксичен потенциал, а по време на проучване върху фотоканцерогенността е понижил туморното развитие.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Колоиден, безводен силициев диоксид  
Хидроксипропилцелулоза  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Талк  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 400  
Полисорбат 80  
Черен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

PVC/PVdC/ алуминиеви блистери.



Видове опаковки: 1, 2, 5, 7, 10, 14, 30, 50 филмирани таблетки.

Болнични опаковки: 50 (5x10) и 200 (20x10) и 500 (50x10) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

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

Делителната черта позволява адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Няма специални изисквания.

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

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

Zentiva k.s.,  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10,  
Чешка република

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

Рег. № 20080265

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

Дата на първо разрешаване: 05 декември 2008

Дата на последно подновяване: 19 февруари 2013

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

