

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ LEBEL (ЛЕБЕЛ) 500 mg филм-обложени таблети (Levofloxacin)

## 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LEBEL (ЛЕБЕЛ) 500 mg филм-обложени таблети.

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 512,46 mg левофлоксацин хемихидрат, еквивалентен на 500 mg левофлоксацин.

За целосна листа на еципиенси, погледнете во делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Бели, округли, на едната страна зарезани, филм-обложени таблети.

Таблетите може да се поделат на два дела.



## 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1 Терапевтски индикации

ЛЕБЕЛ е индициран за третман на следниве инфекции (погледнете во делот 4.4 и 5.1):

- Акутен бактериски синуситис;
- Некомплициран циститис (погледнете во делот 4.4);
- Акутни бактериски егзацербации на хронична опструктивна пулмонарна болест, вклучувајќи и бронхитис;
- Комплицирани инфекции на кожа и меки ткива / комплицирани инфекции на кожа и кожни структури.

За горенаведените инфекции ЛЕБЕЛ таблетите треба да се користат само кога се смета дека е несоодветно да се користат антибиотици кои најчесто се препорачуваат како почетна терапија за овие инфекции.

- Акутен пиелонефритис и комплицирани инфекции на уринарниот тракт (погледнете во делот 4.4).
- Хроничен бактериски простатитис;
- Пневмонија стекната во заедницата;
- Инхалиран антракс: постекспозициона профилакса и куративен третман (погледнете во делот 4.4).

ЛЕБЕЛ таблетите исто така може да се користат за комплетирање на терапија кај пациенти кои покажале подобрување за време на почетниот третман со интравенски левофлоксацин.

При препишување на ЛЕБЕЛ, треба да се почитуваат националните и/или локални водичи за употреба на антибиотици.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

**ЛЕБЕЛ** се администрира еднаш или два пати на ден. Дозата зависи од типот и сериозноста на инфекцијата и осетливоста на суспектниот предизвикувач на инфекција.

**ЛЕБЕЛ** таблетите исто така може да се користат за комплетирање на терапија кај пациенти кои покажале подобрување за време на почетниот третман со интравенски левофлосацин, бидејќи при студиите за биоеквиваленција се покажало дека парентерално и орално може да се користи истата доза.

#### Дозирање

За дозирање на **ЛЕБЕЛ** може да се дадат следните препораки:

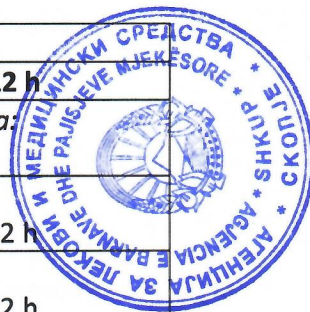
Дозирање кај пациенти со нормална бубрежна функција (креатинин клиренс > 50 ml/min):

Индикација	Дневна доза (според сериозност)	Времетраење на терапијата (според сериозност)
Акутен бактериски синуситис	500 mg еднаш на ден	10 - 14 дена
Акутни бактериски егзацербации на хроничен бронхитис	500 mg еднаш на ден	7-10 дена
Пневмонија добиена во домашна средина	500 mg еднаш или два пати на ден	7 - 14 дена
Пиелонефритис	500 mg еднаш на ден	7-10 дена
Комплицирани инфекции на уринарен тракт	500 mg еднаш на ден	7-14 дена
Некомлициран циститис	250 mg еднаш на ден	3 дена
Хроничен бактериски простатитис	500 mg еднаш на ден	28 дена
Комплицирани инфекции на кожа и меки ткива	500 mg еднаш или два пати на ден	7 - 14 дена
Инхалиран антракс	500 mg еднаш на ден	8 недели

#### Специјални популации

*Пациенти со оштетена бубрежна функција (креатинин клиренс  $\leq$  50 ml/min)*

Креатинин клиренс	Режим на дозирање		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	<i>прва доза:</i> 250 mg	<i>прва доза:</i> 500 mg	<i>прва доза:</i> 500 mg
50 - 20 ml/min	<i>потоа:</i> 125 mg/24 h	<i>потоа:</i> 250 mg/24 h	<i>потоа:</i> 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	<i>потоа:</i> 125 mg/48 h	<i>потоа:</i> 125 mg/24 h	<i>потоа:</i> 125 mg/12 h



< 10 ml/min (вклучувајќи и хемодијализа и КАПД) <sup>1</sup>	потоа: 125 mg/48 h	потоа: 125 mg/24 h	потоа: 125 mg/24 h
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------

<sup>1</sup> Не се потребни дополнителни дози по хемодијализа или континуирана амбулантска перитонеална дијализа (КАПД).

#### *Оштетена функција на црн дроб*

Нема потреба од прилагодување на дозата бидејќи левофлоксацин не се метаболизира во значајни количини во црниот дроб, бидејќи главно се екскретира преку бубрезите.

#### *Повозрасни пациенти*

Нема потреба од прилагодување на дозата кај повозрасни пациенти, освен кај оние кај кои постојат знаци за оштетена бубрежна функција (погледнете во делот 4.4 "Тендинитис и прекин на тетивата" и "продолжување на QT интервалот").

#### *Педијатриска популација*

Левофлоксацин е контраиндициран за употреба кај деца и адолесценти (погледнете во делот 4.3).

#### *Начин на администрација*

**ЛЕБЕЛ** таблетите треба да се проголтаат без кршење и со доволна количина на течност. Може да бидат поделени со зарез за да се прилагоди дозата. Таблетите може да се земаат за време на оброци или помеѓу оброци. **ЛЕБЕЛ** таблетите треба да се земаат најмалку два часа пред или по соли на железо, соли на цинк, антациди кои содржат магнезиум или алуминиум или диданозин (само диданозински формулации со алуминиумски или магнезиумски пуферски агенци) и сукралфат, бидејќи може да се настане редукција на апсорпцијата (погледнете во делот 4.5).

### **4.3 Контраиндикации**

**ЛЕБЕЛ** не треба да се употребува кај:

- Пациенти преосетливи на левофлоксацин или други кинолони или било која друга составна компонента на лекот, наведени во делот 6.1;
- Пациенти со епилепсија;
- Пациенти со историја на пореметувања на тетивата поврзани со употреба на флуорокинолони;
- Кај деца или адолесценти;
- Во текот на бременоста;
- Во периодот на доење.

### **4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост**

*Метицилин-резистентен Staphylococcus aureus (MRSA)*

*S. aureus* кој е отпорен на метицилин, многу е веројатно дека поседува ко-отпорност на флуорокинолоните, вклучувајќи го и левофлоксацин. Поради тоа, левофлоксацин не се препорачува за третман на познати или осомничени MRSA инфекции, освен ако лабораториските резултати не ја потврдат подложноста на бактеријата на левофлоксацин



(и ако најчесто препорачуваните антибактериски лекови за третман на МРСА инфекции се сметаат за несоодветни).

Левифлоксацин може да се користи во третманот на акутен бактериски синуситис и акутна егзацербација на хроничен бронхитис, кога овие инфекции се адекватно дијагностицирани.

Резистентноста на флуорокинолоните на *E. coli*, кој е најчест патоген кој предизвикува инфекции на уринарниот тракт, се разликува во земјите на Европска унија. На лекарите им се препорачува да ја земат во предвид локалната преваленца на резистенција на *E. coli* на флуорокинолони.

Инхалација на антракс: употребата кај луѓе се базира врз податоци за *in vitro* подложноста на *Bacillus anthracis* и експериментални податоци од примена врз животни, заедно со ограничените податоци од употребата кај луѓе. Лекарите при препишување на терапија треба да ги следат националните и / или меѓународни консензусни документи во врска со третманот на антраксот.

Употребата на левифлоксацин треба да се избегнува кај пациенти кои во минатото доживеале сериозни несакани реакции при употреба на производи што содржат кинолони или флуорокинолон (погледнете во делот 4.8). Третманот на овие пациенти со левифлоксацин треба да се започне само во отсуство на алтернативни начини на лекување и по внимателна проценка на користа и ризикот (погледнете исто така во делот 4.3).

#### *Тендинитис и прекин на тетивата*

Во ретки случаи, регистрирана е појава на тендинитис, кој понекогаш може да доведе до прекин на тетивата и тоа главно на Ахиловата тетива.

Тендинитис и прекин на тетивата, (посебно но не и ограничено на ахиловата тетива) понекогаш билатерално, може да се појави за време од 48 часа од отпочнување на терапијата со кинолони и флуорокинолони, исто така пријавена е ваква појава неколку месеци по прекилот на терапијата, кај пациенти кои земале дневна доза поголема од 1000 mg левифлоксацин.

Ризикот од тендинитис и прекин на тетивата е поголем кај повозрасни пациенти, пациенти со бубрежна слабост, пациенти со транспантирани органи и кај пациентите кои користат кортикостероиди.

При појава на првите симптоми на тендитис (болно отекување, инфламација), терапијата со **ЛЕБЕЛ** мора веднаш да се прекине и треба да се земе во предвид користење на алтернативна терапија. Зафатената тетива треба соодветно да се третира (пример: имобилизација). Кортикостероидите не треба да се користат доколку се јават симптоми на тендинопатија.

Дневната доза кај повозрасни лица треба да се прилагоди врз основа на креатинин клиренсот (погледнете во делот 4.2). Доколку се препишува **ЛЕБЕЛ** кај овие пациенти, истите треба внимателно да се следат.

#### *Заболувања поврзани со *Clostridium difficile**

Доколку во текот на третманот со **ЛЕБЕЛ** (вклучувајќи и неколку недели после терапијата) се појави дијареа, особено ако е тешка, перзистентна и/или крвава, тоа може да биде

симптом за заболување поврзано со *Clostridium difficile*, кое може да варира од благо заболување до животозагрозувачко, најсериозна форма на ова заболување е псевдомембранозен колитис (погледнете во делот 4.8). Затоа е важно да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои развиваат сериозна дијареа за време или по третманот со левофлоксацин. Ако е потврдено или се претпоставува дека станува збор за псевдомембранозен колитис, левофлоксацин таблетите мора веднаш да се прекинат, а пациентот симптоматски да се третира без одлагање. Препаратите кои ја инхибираат перисталтиката се контраиндицирани во при оваа клиничка состојба.

#### *Пациенти со предиспозиции за појава на конвулзии*

Кинолоните може да го намалат прагот на конвулзии и да предизвикаат напади. **ЛЕБЕЛ** таблетите се контраиндицирани кај пациенти со историја на епилепсија (погледнете во делот 4.3), како и другите кинолони, треба да се употребуваат со посебна претпазливост кај пациенти кои се предиспонирани за појава на конвулзии, како што се пациенти кои истовремено примаат лекови кои го намалуваат церебралниот праг за појава на конвулзии каков што е теофилин (погледнете во делот 4.5). Во случај на конвулзивни грчеви (погледнете во делот 4.8), третманот со левофлоксацин веднаш треба да се прекине.

#### *Пациенти со дефицит на ензимот глукозо-6-фосфат дехидрогеназа*

Пациентите со латентен или актуелен дефицит на активноста на ензимот глукозо-6-фосфат дехидрогеназа можат да бидат подложни кон појава на хемолитички реакции при употреба на кинолонски антибактериски лекови. Левофлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај оваа група на пациенти, треба да се следи потенцијалната појава на хемолиза.

#### *Пациенти со оштетена бубрежна функција*

Бидејќи левофлоксацин главно се екскретира преку бубрезите, кај пациенти со бубрежни оштетувања дозата на левофлоксацин треба адекватно да се прилагоди (погледнете во делот 4.2).

#### *Реакции на преосетливост*

Левофлоксацин може да предизвика сериозни, потенцијално фатални хиперсензитивни реакции (пример: ангиоедем до анафилактичен шок), понекогаш по иницијалната доза (погледнете во делот 4.8). Пациентите треба да го прекинат третманот веднаш и да се консултираат со својот лекар или лекар од ургентниот оддел во најблиската болница кој ќе иницира спроведување на соодветни итни мерки.

#### *Тешки булозни реакции*

Пријавени се случаи на тешки булозни кожни реакции, како што се Стивенс-Џонсонов синдром или токсична епидермална некролиза, при употреба на левофлоксацин (погледнете во делот 4.8). Пациентите треба да се советуваат веднаш да се консултираат со својот лекар пред да продолжат со лекувањето, ако се појават реакции на кожата и / или мукозата.

#### *Дисгликемија*

Како и при употреба на други кинолони, утврдена е појава на нарушувања на гликозата во крвта, пријавена е појава на хипогликемија и хипергликемија (погледнете во делот 4.8), најчесто кај дијабетичари кои овие лекови ги примаат истовремено со перорални

хипогликемични лекови (пример: глибенкламид) или со инсулин. Забележани се случаи на хипогликемична кома. Кај овие пациенти, потребна е внимателна контрола на глукозата во крвта.

#### *Превенција на фотосензитивност*

Пријавена е појава на фотосензитивност при терапија со левофлоксацин (погледнете во делот 4.8). Се препорачува пациентите да не се изложуваат на дејство на јака сончева светлина. Исто така, пациентите треба да се советуваат да не се изложуваат и вештачко УВ зрачење (пример: УВ лампи, солариум), за време на терапијата и после 48 часа од прекинот на терапијата, за да се спречи појава на фотосензитивните реакции.

#### *Пациенти третирани со витамин К антагонисти*

Поради зголемените вредности на коагулационите параметри (PT / INR) и / или крварење кај пациенти третирани со левофлоксацин во комбинација со витамин К антагонисти (пример: варфарин), при истовремена употреба на овие лекови потребно е следење на коагулационите параметри (погледнете во делот 4.5).

#### *Психотични реакции*

Пријавени се психотични реакции кај пациенти кои примаат кинолони, вклучувајќи и левофлоксацин. Во многу ретки случаи, овие реакции прогресираат до суицидални мисли и самозагрозувачко однесување, понекогаш и само по една доза на левофлоксацин (погледнете во делот 4.8). Во случај пациентот да развие вакви реакции, потребно е прекинување на терапијата и преземање на соодветни мерки. Левофлоксацин треба внимателно да се употребува кај психотични пациенти или пациенти со историја на психијатриски заболувања.

#### *Продолжен QT интервал*

Внимателно треба да се употребуваат флуорокинолоните, вклучувајќи го и левофлоксацин, кај пациенти кои имаат ризик фактори за продолжување на QT интервалот како што се:

- конгенитално продолжен QT синдром;
- истовремена употреба на други лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (на пример: класа IA и класа III антиаритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици);
- некорегиран електролитен дисбаланс (на пример: хипокалемија, хипомагнемија);
- срцеви заболувања (пример: срцев удар, миокардијален инфаркт, брадикардија).

Повозрасните лица и жените може да бидат почувствителни на лекови кои го продолжуваат QT интервалот. Затоа, треба да се внимава при употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и левофлоксацин, кај овие популации. (Погледнете во делот 4.2 Повозрасни пациенти, делот 4.5, 4.8, и 4.9).

#### *Периферна невропатија*

Пријавени се случаи на сензорна или сензорномоторна периферна полиневропатија, што резултира со појава на парестезија, хипестезија, дизестезија или слабост е утврдена кај пациенти кои примаат терапија со кинолони и флуорокинолони. Пациентите кои примаат терапија со левофлоксацин треба да се советуваат да се консултираат со нивниот лекар пред продолжување на терапијата ако им се појават симптоми на невропатија како болка,

горење, трнење, вкочанетост или слабост, со цел да се спречи развој на ирверзибилна состојба (погледнете во делот 4.8).

#### *Хепатобилијарни пореметувања*

Пријавени се случаи на хепатична некроза до живото-загрозувачка хепатална инсуфициенција кај пациенти кои примаат терапија со левофлоксацин, примарно кај пациенти со тешки основни заболувања како сепса (погледнете во делот 4.8). Пациентите треба да се советуваат да го прекинат третманот и да се обратат кај својот лекар доколку се појават знаци и симптоми на хепатално заболување како: анорексија, жолтица, темна урина, пруритис или болка во стомакот при допир.

#### *Егзацербација на мијастенија гравис*

Флуорокинолоните, вклучувајќи го и левофлоксацинот, предизвикуваат невромускулна блокада и може да ја влошат мускулната слабост кај пациенти со мијастенија гравис. Сериозните несакани реакции кои се јавиле после ставање на лекот во промет, вклучуваат појава на смртни случаи и потребата за респираторна поддршка, се поврзани со употреба на флуорокинолони кај пациенти со мијастенија гравис. Левофлоксацин не се препорачува кај пациенти со позната историја на мијастенија гравис.

#### *Нарушување на видот*

Ако се појави оштетување на видот или било какви ефекти врз очите, треба пациентот веднаш да се консултира со офталмолог (погледнете во делот 4.7 и 4.8).

#### *Суперинфекција*

Употребата на левофлоксацин, особено ако е продолжена, може да резултира со прекумерен раст на неприфатливи микроорганизми. Доколку се случи суперинфекција за време на терапијата, треба да се преземат соодветни мерки.

#### *Аневризма и дисекција на аорта*

Епидемиолошките студии покажале зголемен ризик од аневризма и дисекција на аортата по внесувањето на флуорокинолони, особено кај повозрасната популација.

Затоа, флуорокинолоните треба да се користат само по внимателна проценка на ризикот и придобивката и по разгледување на други терапевтски опции кај пациенти со позитивна семејна историја на аневризмални болести или кај пациенти со претходно дијагностицирана постоечка аневризма на аортата и / или дисекција на аорта или во присуство на други фактори на ризик или состојби кои предиспонираат појава на аневризма на аорта и дисекција (на пример: Марфанов синдром, васкуларен Ехлерс-данлосов синдром, Такајаши артеритис, гигантски клеточен артеритис, Бехчетова-ова болест, хипертензија, позната атеросклероза).

*Во случај на ненадејна абдоминална, градна или болка во грбот, пациентите треба да се советуваат веднаш да се консултираат со лекар во одделот за итни случаи.*

#### *Пролонгирани, онеспособувачки и потенцијално неповратни сериозни несакани реакции на лекот*

Во многу ретки случаи е пријавена појава на пролонгирани (со времетраење од месеци или години), онеспособувачки и потенцијално неповратни сериозни несакани реакции на



лекот, кои влијаат на различни, понекогаш повеќекратни, телесни системи (мускулоскелетни, нервни, психијатриски и сетилни), кај пациенти кои примаат кинолони и флуорокинолони, независно од нивната возраст и претходно постоечките фактори на ризик. Левофлоксацин треба веднаш да се прекине при првите знаци или симптоми на сериозна несакана реакција и на пациентите треба да им се советува да се обратат до нивниот лекар за совет.

#### *Интерферирање со лабораториски тестови*

Кај пациенти третирани со левофлоксацин, определувањето на опијати во урината може да даде лажно позитивни резултати. Можеби ќе биде неопходно да се потврдат позитивните резултати за присуство на опијати со поспецифичен метод.

Левофлоксацин може да го инхибира растот на *Mycobacterium tuberculosis* и затоа може да даде лажно негативни резултати во бактериолошката дијагноза на туберкулоза.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

##### **Влијание на другите лекови врз ЛЕБЕЛ**

*Соли на железо, соли на цинк, антациди кои содржат магнезиум или алуминиум и диданозин*

Апсорбцијата на левофлоксацин е значајно намалена при негова истовремена употреба со соли на железо, антациди кои во својот состав содржат магнезиум или алуминиум или диданозин (само диданозински формулации кои содржат алуминиумски или магнезиумски пуферски агенци) кога се администрираат заедно со ЛЕБЕЛ таблетите. Истовремената администрација на флуорокинолони со мултивитамини кои содржат цинк ја намалува нивната орална апсорпција. Се препорачува препратите кои во својот состав содржат двовалентни или тривалентни катјони, како што се соли на железо, соли на цинк, антацидите кои содржат магнезиум или алуминиум или диданозин (само диданозински формулации кои содржат алуминиумски или магнезиумски пуферски агенци), да не се земаат два часа пред или по администрацијата на ЛЕБЕЛ (погледнете во делот 4.2). Солите на калциум имаат минимален ефект врз оралната апсорпција на левофлоксацин.

##### *Сукралфат*

Биорасположивоста на левофлоксацин е значајно намалена при истовремена администрација со сукралфат. Кога пациентот треба да ги зема двата лека, сукралфат и левофлоксацин, најголема корист се постигнува со администрација на сукралфатот два часа по администрацијата на ЛЕБЕЛ (погледнете во делот 4.2).

##### *Теофилин, фенбуфен или слични нестероидни антиинфламаторни лекови*

Не се регистрирани фармакокинетски интеракции при истовремена употреба на левофлоксацин и теофилин во спроведените клинички испитувања. Меѓутоа, може да дојде до нагласено намалување на прагот за појава на церебрални конвулзии при истовремена употреба на кинолони со теофилин, нестероидни антиинфламаторни лекови или други лекови кои го намалуваат прагот за појава на конвулзии. Концентрациите на левофлоксацин биле за 13 % повисоки при негова администрација заедно со фенбуфен во однос на монотерапијата со левофлоксацин.

##### *Пробенецид и циметидин*

Пробенецид и циметидин имаат статистички значаен ефект врз елиминацијата на левофлоксацин. Реналниот клиренс на левофлоксацин бил намален по администрација на циметидин (24 %) и пробенецид (34 %). Тоа се јавува од причина што двата лека ја блокираат бубрежната тубуларна секреција на левофлоксацин. Меѓутоа, во спроведените клинички студии, било докажано дека со тестираните дози, овие статистички значајни кинетски разлики немаат големо клиничко значење.

Претпазливо треба да се употребува левофлоксацин со други лекови кои влијаат врз бубрежната тубуларна секреција, како што се пробенецид и циметидин, особено кај пациентите со бубрежни оштетувања.

#### *Други значајни информации*

Во клинички фармаколошки истражувања било докажано дека фармакокинетиката на левофлоксацин не била клинички значајно афектирана при истовремена администрација на левофлоксацин со следните лекови:

- калциум карбонат,
- дигоксин,
- глибенкламид,
- ранитидин.



#### Влијание на ЛЕБЕЛ врз другите лекови

##### *Циклоспорин*

Полуживотот на циклоспорин бил зголемен за 33 % при истовремена администрација со левофлоксацин.

##### *Витамин К антагонисти*

Кај пациенти третирани со левофлоксацин во комбинација со витамин К антагонисти (пример: варфарин), регистрирана е појава на зголемени вредности на коагулационите параметри (PT / INR) и /или крварење, што може да биде од сериозен карактер. Поради тоа, кај пациентите кои примаат витамин К антагонисти, потребно е да се следат коагулационите параметри (погледнете во делот 4.4).

##### *Лекови кои го продолжуваат QT-интервалот*

Левофлоксацин, како и другите флуорокинолони, треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои примаат лекови кои го продолжуваат QT-интервалот (пример: класа IA и III антиаритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (погледнете во делот 4.4 Продолжување на QT интервал).

#### Други релевантни информации

Во студија за фармакокинетски интеракции, било докажано дека левофлоксацинот не влијае врз фармакокинетиката на теофилин (што претставува супстрат за CYP1A2), што укажува дека левофлоксацинот не е инхибитор на CYP1A2.

#### Други форми на интеракции

##### *Храна*

Нема клинички значајни интеракции со храната. Поради тоа, ЛЕБЕЛ таблетите можат да се земаат без оглед на внесот на храна.

#### 4.7 Плодност, бременост и доење

##### Бременост

Податоците во однос на употребата на левофлоксацин кај бремени жени се многу ограничени. Испитувањата извршени со животни не укажуваат на никакви специфични ризици, како репродуктивна токсичност (погледнете во делот 5.3). Меѓутоа, во отсуство на податоци од испитувања изведени со луѓе и поради податоците од експерименталните студии кај животни кои укажуваат на ризик од оштетувања на 'рскивицата кај организми во фаза на раст, поради употреба на флуорокинолони. **ЛЕБЕЛ** не смее да се користи во текот на бременоста (погледнете во делот 4.3 и 5.3).

##### Доење

**ЛЕБЕЛ** таблетите се контраиндицирани кај жени кои дојат. Нема доволно информации за екскреција на левофлоксацин во мајчиното млеко, сепак другите флуорокинолони се излачуваат во мајчиното млеко. Во отсуство на податоци од испитувања изведени со луѓе и поради податоците од експерименталните студии кај животни кои покажуваат ризик од оштетувања на 'рскивицата кај организмите во фаза на раст при употреба на флуорокинолони, **ЛЕБЕЛ** не смее да се користи во текот на доењето (погледнете во делот 4.3 и 5.3).

##### Плодност

Левофлоксацин не предизвикува нарушување на плодноста или репродуктивните перформанси кај стаорци.

#### 4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Одредени несакани дејства (пример: вртоглавица, поспаност, визуелни пореметувања) можат да ја намалат способноста на пациентот за концентрација и реакција, што може да претставуваат ризик во ситуации каде овие способности се од посебно значење (како што се: управување на автомобил или ракување со машини).

#### 4.8 Несакани дејства

Податоците, дадени подолу, за несаканите дејства се стекнати од клиничките студии во кои биле вклучени повеќе од 8300 пациенти и од стекнатите искуства после ставање на лекот во промет.

Фреквенцијата на несаканите дејства е дефинирана според следната класификација: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10000$ ), со непозната фреквенција на појавување (фреквенцијата не може да се процени од достапните информации).

Несаканите реакции се презентирани по ред на опаѓање на сериозноста.

Класа на органски систем	Чести ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Помалку чести ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Ретки ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Со непозната фреквенција на појавување
Инфекции и инфестации		Габични инфекции вклучувајќи, инфекция со		

		<i>Candida</i> и други резистентни патогени)		
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Леукопенија, еозинофилија	Тромбоцитопенија, неутропенија.	Панцитопенија, агранулоцитоза, хемолитичка анемија
Нарушувања на имуниот систем			Ангиедем, хиперсензитивност (погледнете во делот 4.4)	Анафилактичен шок <sup>а</sup> , анафилатоиден шок <sup>а</sup> (погледнете во делот 4.4)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Анорексија	Хипогликемија, особено кај пациенти со дијабетес (погледнете во делот 4.4)	Хипергликемија, Хипогликемична кома (погледнете во делот 4.4)
Психијатриски нарушувања	Несоница	Анксиозност, конфузна состојба, нервоза	Психотични реакции (халуцинации, параноја), депресија, вознемиреност абнормални соншета, кошмари	Психотични реакции со самозагрозувачко однесување, вклучувајќи и суицидални мисли и дејства (погледнете во делот 4.4)
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, вртоглавица	Поспаност, тремор, дисгеузија	Конвулзии (погледнете во делот 4.3 и 4.4), парестезија	Периферна сензорна невропатија (погледнете во делот 4.4) или периферна сензомоторна нефропатија (погледнете во делот 4.4), паросмиа, вклучувајќи аносмиа, дискинезија, екстрапирамидално пореметување, агеузија, синкопа, бенигна интракранијална хипертензија
Офталмолошки нарушувања			Визуелно пореметување	Преодна загуба на видот (погледнете



			како заматен вид (погледнете во делот 4.4)	во делот 4.4)
Нарушувања на увото и лабиринтот		Вертиго	Тинитус	Губење на слухот, оштетување на слухот
Срцеви нарушувања			Тахикардија, палпитации	Вентрикуларна тахикардија што може да резултира со срцев застој, вентрикуларна аритмија и <i>torsade de pointes</i> (пријавени се претежно кај пациенти со ризик фактори за продолжување на QT интервалот), продолжен QT на електрокардиограм (погледнете во делот 4.4 и 4.9)
Васкуларни нарушувања			Хипотензија	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеа		Бронхоспазам, алергиски пневмонитис
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа, повраќање, гадење	Абдоминална болка, диспесија, подуеност, констипација		Хеморагична дијареа која во многу ретки случаи може да индицира на ентероколитис, вклучувајќи и псевдомембранозен колитис (погледнете во делот 4.4), панкреатитис
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемени хепатални ензими (ALT/AST, алкална фосфатаза, CGT)	Зголемен билирубин во крвта		Жолтица и тешка повреда на црн дроб, вклучувајќи и случаи на акутна хепатална инсуфициенција, примарно кај пациенти со тешко заболување

				(погледнете во делот 4.4), хепатитис.
Нарушувања на кожа и субкутани ткива <sup>б</sup>		Осип, пруритис, уртикарија, хиперхидроза		Токсична епидермална некролиза, Стивенс-Џонсонов синдром, еритема мултиформе, фотосензитивни реакции (погледнете во делот 4.4), леукоцитокластичен васкулитис, стоматитис
Мускулоскелетни и сврзно ткивни нарушувања		Артралгија, миалгија	Пореметувања на тетивата (погледнете во делот 4.3 и 4.4) вклучувајќи тендинитис (пример: на Ахилова тетива), мускулна слабост, која може да биде од посебно значење кај пациенти со миастенија гравис (погледнете во делот 4.4)	Рабдомиолиза, прекин на тетива (пример: на Ахилова тетива) (погледнете во делот 4.3 и 4.4), прекин на лигаменти и мускули, артритис
Бубрежни и уринарни нарушувања		Зголемување на серумски креатинин	Акутна бубрежна инсуфициенција (на пример: поради интерстицијален нефритис)	
Општи нарушувања и состојба на местото на апликација		Астенија	Пирексија	Болка (вклучувајќи болка во грбот, градите и екстремитетите)



<sup>а</sup> Анафилактички и анафилactoидни реакции понекогаш може да се појават дури и по првата доза

<sup>б</sup> Мукокутаните реакции понекогаш може да се појават дури и по првата доза

\* Многу ретки случаи на пролонгирани (месеци или години), онеспособувачки и потенцијално неповратни сериозни реакции на лекови кои влијаат на неколку, понекогаш

и повеќе органски класи и сетила (вклучувајќи реакции како што се тендонитис, руптура на тетива, артралгија, болки во екстремитети, девијација на нормалното движење, невропатии поврзани со парестезија, депресија, замор, оштетување на меморијата, нарушувања на спиењето и оштетување на слухот, видот, вкусот и мирисот) се пријавени при употребата на кинолони и флуорокинолони, во некои случаи, без оглед на претходно постоечките фактори на ризик (погледнете во делот 4.4).

Други несакани дејства кои можат да бидат поврзани со употреба на флуорокинолони, вклучуваат:

- Напад на порфирија кај пациенти со порфирија.

#### *Пријавување на несакани реакции*

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 Предозирање**

Согласно токсиколошките анимални студии и клиничките фармаколошки студии изведени со супратерапевтски дози, најзначајни симптоми кои што може да се очекуваат по акутно предозирање со левофлоксацин таблетите се од страна на централниот нервен систем и тоа во форма на конфузија, вртоглавица, пореметувања во свесноста и конвулзии, продолжување на QT интервалот, како и гастроинтестинални реакции како што се мачнина и мукозни ерозии.

ЦНС ефекти, вклучувајќи конфузна состојба, конвулзии, халуцинации и тремор се забележани после ставање на лекот во промет.

Во случај на предозирање, треба да се спроведе симптоматски третман. Потребно е да се спроведе и ЕКГ мониторинг на пациентот поради можноста од продолжување на QT интервалот. За заштита на гастричната мукоза можат да се употребат антациди. Хемодијализата, вклучувајќи и перитонеалната дијализа и КАПД не се ефикасни во отстранувањето на левофлоксацин од организмот. Не постои специфичен антидот.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБНОСТИ**

#### **5.1 Фармакодинамски особености**

Фармакотерапевтска група: кинолонски антибиотици, флуорокинолони  
АТЦ код: J01MA12.

Левофлоксацин е синтетска антибактериска супстанција од групата на флуорокинолони. Левофлоксацин е S-енантиомер на рацемската активна супстанција офлоксацин.

#### *Механизам на дејство*

Како флуорокинолонски антибиотик, левофлоксацин делува на ДНК-ДНК-гираза комплексот и на топоизомераза IV.

ФК / ФД сооднос



Степенот на бактериска активност на левофлоксацин зависи од односот меѓу максималната концентрација во серум ( $C_{max}$ ) или површината под кривата (AUC) и минималната инхибиторна концентрација (МИК).

#### Механизам на резистентност

Резистентноста на левофлоксацин се постигнува преку постепен процес на мутации на целните места во двете топоизомерази од тип II, ДНК-гираза и топоизомераза IV. Други механизми на отпор, како што се бариери за продирање (често присутни кај *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс механизмите, исто така, може да влијаат на подложност на левофлоксацин.

Забележана е вкрстена отпорност помеѓу левофлоксацин и други флуорокинолони. Поради механизмот на дејство, генерално не постои вкрстена отпорност помеѓу левофлоксацин и други класи на антибактериски агенци.

#### Гранични вредности

EUCAST препорачаните МИК вредности (минимална инхибиторна концентрација) за левофлоксацин, кои ги одделуваат осетливите од средно осетливите организми и средно осетливите организми од резистентните организми, се дадени во табелата подолу за МИК испитување (mg/L).

EUCAST клинички МИК гранични вредности за левофлоксацин:

Патоген	Осетливи	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>S.pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>H.influenzae</i> <sup>2,3</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 1$ mg/L
<i>M.catarrhalis</i> <sup>2</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 1$ mg/L
Non-species related breakpoints <sup>4</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L

<sup>1</sup> Граничните вредности за левофлоксацин се поврзани со високи дози.

<sup>2</sup> Може да се појави ниско ниво на резистентност на флуорокинолони (МИК на ципрофлоксацин од 0,12-0,5 mg/l), но нема докази дека овој отпор е од клиничко значење кај инфекции со *H. influenzae* на респираторниот тракт.

<sup>3</sup> Соевите со МИК вредности над прифатливите гранични вредности се многу ретки или не се утврдени. Идентификација и антиминобни осетливи испитувања на било кој изолат, може да се повтори и ако резултатот се потврди, изолатот се праќа во референтна лабораторија. Додека има докази за клиничкиот одговор со кој се потврдува присуство на изолати со МИК над тековната граница на резистентност, нивната резистентност треба да се пријавува .

<sup>4</sup> Граничните вредности се однесуваат за орална доза од 500 mg x 1 до 500 mg x 2 и интравенска доза од 500 mg x 1 до 500 mg x 2.

Преваленцата на резистентност може да варира географски и со текот на времето, за селектираните видови, потребни се и локални информации за резистентност на истите видови бактерии, особено кога се третираат сериозни инфекции. Доколку е потребно, треба да се побара стручен совет кога локалната преваленца на резистентност е таква што корисноста на агенсот во барем некои видови на инфекции е дискутабилна.

**Најчесто осетливи микроорганизми**

**Аеробни Грам-позитивни бактерии**

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* метицилин осетливи

*Staphylococcus saprophyticus*

Streptococci, група C и G

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

**Аеробни Грам-негативни бактерии**

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus para-influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

**Анаеробни бактерии**

*Peptostreptococcus*

**Останати**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*



**Видови за кои стекнатата резистентност може да биде проблем**

**Аеробни Грам-позитивни бактерии**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* метицилин-резистентни #

Коагулаза негативен *Staphylococcus spp.*

**Аеробни Грам-негативни 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*

**По природа отпорни соеви**

**Аеробни Грам-позитивни бактерии**

*Enterococcus faecium*



# Метициклин резистентните *S. aureus*, има голема веројатност да покажат ко-отпорност на флуорокинолоните, вклучувајќи го и левофлоксацинот.

## 5.2 Фармакокинетски особености

### Апсорпција

По перорална администрација, левофлоксацин брзо и речиси комплетно се апсорбира, при што максималните плазматски концентрации се постигнуваат во тек на 1-2 час. Апсолутната биолошка расположивост изнесува приближно 99-100 %.

Храната има мал ефект врз апсорпцијата на левофлоксацин.

Стабилна состојба (*steady state*) се постигнуваат во рок од 48 часа после дозирање од 500 mg еднаш или двапати на ден.

### Дистрибуција

Приближно 30 до 40 % од левофлоксацинот се врзува за серумските протеини. Средниот волумен на дистрибуција на левофлоксацин е приближно 100 L по единечна доза и повторени дози од 500 mg, што укажува на распространета дистрибуција во телесни ткива.

### Пенетрација во ткивата и телесните течности

Се покажало дека левофлоксацинот навлегува во бронхијална мукоза, течноста на епителната обвивка, алвеоларните макрофаги, ткивото на белите дробови, кожата (течноста во пликовите кои се појавуваат на кожата), ткивото на простатата и урина. Сепак, левофлоксацин слабо пенетрира во цереброспиналната течност.

### Биотрансформација

Левофлоксацин се метаболизира во многу мал степен, а неговите метаболити се десметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. На овие метаболити отпаѓа помалку од 5 % од дозата екскретирана во урината. Левофлоксацин е стереохемиски стабилен и не подлежи на хирална инверзија.

### Елиминација

После перорална и интравенска администрација, левофлоксацин се елиминира релативно споро од плазмата ( $t_{1/2}$ : 6-8 часа). Екскрецијата примарно се остварува преку бубрежен пат (> 85 % од администрираната доза).

Средниот привиден вкупен телесен клиренс на левофлоксацин после единечна доза од 500 mg изнесувал 175 +/- 29,2 ml/min.

Не постојат големи разлики во фармакокинетиката на левофлоксацин по интравенска и перорална администрација, што укажува на тоа дека пероралната и интравенската употреба се взаемно заменливи.

#### Линеарност

Левофлоксацин манифестира линеарна фармакокинетика во опсег од 50 до 1000 mg.

#### Специјални популации

##### *Пациенти со оштетена бубрежна функција*

Фармакокинетиката на левофлоксацин ја менуваат бубрежните оштетувања. Функционалната ренална елиминација и креатинин клиренсот се намалуваат при оштетување на бубрежната функција, додека полуживотот на елиминација се зголемува како што е прикажано во табелата подолу:

Фармакокинетика кај бубрежна инсуфициенција по единечна перорална доза од 500 mg

Cl <sub>cr</sub> [ml/min]	<20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> [ml/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [h]	35	27	9

##### *Повозрасни пациенти*

Нема значајни разлики во кинетиката на левофлоксацин помеѓу помлади и повозрасни лица, со исклучок на разликите во креатинин клиренсот.

##### *Полови разлики*

Посебната анализа на машки и женски субјекти покажала дека постојат мали маргинални полови разлики во фармакокинетиката на левофлоксацин. Нема податоци дека овие полови разлики имаат клиничко значење.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Претклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за токсичност со единечна доза, токсичност при повторени дози, канцероген потенцијал и токсичност при репродукција и развој.

Левофлоксацин не предизвикува оштетување на плодноста или репродуктивните перформанси кај стаорците, а единствен ефект врз фетусот бил пролонгирање на матурацијата како резултат на токсичноста кај мајката.

Левофлоксацин не индуцирал генски мутации во бактериски клетки или клетки на цицачи, но *in vitro* индуцирал хромозомски аберации во клетки од бели дробови на кинески хрчак. Овие ефекти можат да се припишат на инхибиција на топоизомераза II. *In vivo* тестовите (микронуклеус, сестринска хроматидна размена, непланирана ДНК синтеза, доминантни летални тестови) не покажале никаков генотоксичен потенцијал.



Истражувањата спроведени кај глумци по перорално и интравенско дозирање покажале дека левофлоксацин има фототоксична активност при многу високи дози. Левофлоксацин не манифестира знаци за генотоксичен потенцијал во тестот на фотомутагеност и го намалил развојот на туморот во фотоканцерогениот тест.

Како и другите флорокинолони, левофлоксацин делува врз зглобовите (пликови и шуплини) на стаорци и кучиња. Овие наоди биле повеќе изразени кај млади животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на еципиенси

Микрокристална целулоза РН 102

Хипромелоза (Pharmacoat 603 W)

Кросповидон (Kollidon CL-F)

Натриум стеарил фумарат

Материјал за филм обложување бр.8: (Opadry Y1 7000 White)\*

\*Состав на Материјалот за филм обложување бр.8

Состав
Хидрокси пропил метил целулоза 5 сР-Methocel Е5-LV
Титаниум диоксид (Е171)
Полиетилен гликол 400

### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

4 години

### 6.4 Посебни предупредувања за чување

Да се чува на температура до 25 °С, во оригиналното пакување.

Лекот да се чува на места недостапни за деца!



### 6.5 Природа и содржина на пакување

Бел непросирен PVC/PE/PVDC-Al блистер.

Пакување: 7 филм-обложени таблети (1 блистер x 7 таблети) / кутија.

### 6.6 Специјални препораки за исфрлање

Како и за сите лекови, секој неискористен лек треба да се отстрани соодветно и во согласност со локалните еколошки прописи.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

НОБЕЛ ИЛАЧ САНАЈИИ ВЕ ТИЦАРЕТ А.Ш

Претставништво Скопје, Скопје, С. Р. Македонија.

## 8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

## 9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ